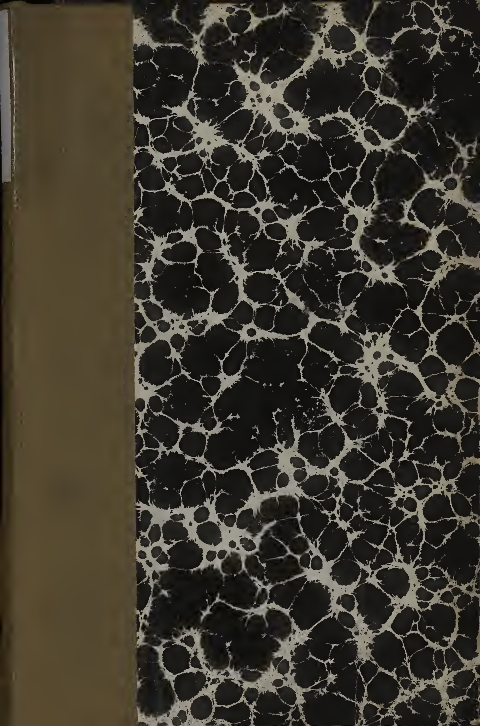
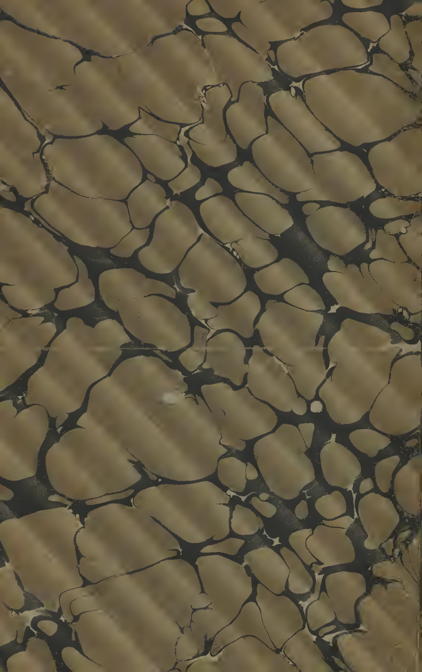
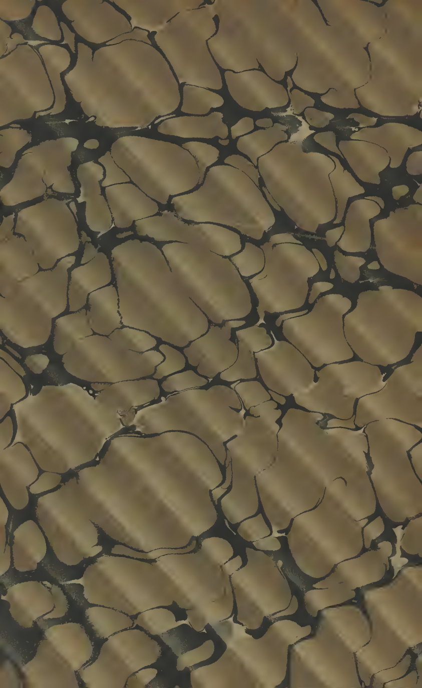
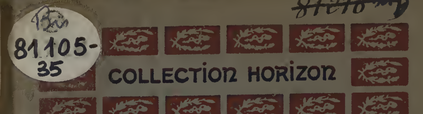










LE PALUDISME MACÉDONIEN

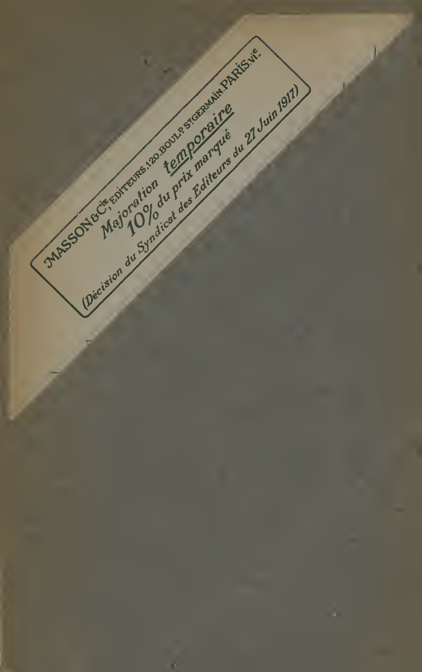
PAR

P. ARMAND-DELILLE G. PAISSEAU
P. ABRAMI HENRI LEMAIRE

PRÉFACE DU PROFESSEUR LAVERAN

PRÉCIS DE MÉDECINE & DE CHIRURGIE DE GUERRE

MASSON & Cie ÉDITEURS
1917


MASSON & Cie, EDITEURS, 120, BOULd St GERMAIN, PARIS VIe
Majoration temporaire
10% du prix marqué
(Décision du Syndicat des Editeurs du 27 Juin 1917)

COLLECTION HORIZON
PRÉCIS DE MÉDECINE ET
DE CHIRURGIE DE GUERRE

LE PALUDISME MACÉDONIEN

CARACTÈRES CLINIQUES ET HÉMATOLOGIQUES PRINCIPES DE THÉRAPEUTIQUE

PAR

P. ARMAND-DELILLE
P. ABRAMI
G. PAISSEAU
Henri LEMAIRE

Préface du Pr LAVERAN
Membre de l'Institut



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VIe
1917

PRÉFACE

L'épidémie de paludisme qui a sévi l'été dernier sur l'armée d'Orient n'a pas surpris les médecins qui connaissaient l'insalubrité de la région occupée par nos soldats et la gravité que prennent souvent les manifestations du paludisme dans les armées en campagne.

L'endémie palustre qui a eu, de tout temps, une grande extension en Grèce, comme en témoignent les livres hippocratiques, règne avec une intensité particulière dans la plaine basse et marécageuse que parcourt le Vardar, avant de se jeter dans la mer Egée.

Quant à la gravité du paludisme dans les armées en campagne, elle a été signalée par tous les épidémiologistes militaires, et l'on peut en citer de nombreux exemples empruntés, non seulement aux expéditions entreprises dans les pays chauds et insalubres : Algérie au début de la conquête, Madagascar, mais aussi à l'histoire des guerres européennes.

Les armées en campagne dans les plaines du Bas-Danube ont été bien souvent éprouvées par les fièvres palustres.

Pendant la guerre turco-russe de 1877-1878, il y eut, dans l'armée russe du Danube, 140.000 cas de fièvres palustres et 1.092 décès par cette cause.

En 1828, pendant la campagne de Morée, et en 1859, pendant la guerre d'Italie, le paludisme a régné avec intensité dans notre armée. L'armée française était entrée en Lombardie au printemps de 1859 ; dès les premiers jours de juillet et jusqu'à la fin de septembre, toutes les maladies se confondirent en une seule, la remittente palustre accompagnée souvent d'un état typhoïde.

Même dans les guerres ayant pour théâtre les régions septentrionales de l'Europe, on a noté de graves épidémies de paludisme.

Pringle rapporte que, pendant les campagnes de 1747 et de 1748 dans les Pays-Bas, les troupes anglaises furent très fortement éprouvées par les fièvres palustres.

Le débarquement des Anglais dans l'île de Walcheren, au mois d'août 1808, fut suivi d'une des plus graves épidémies de paludisme que l'on connaisse. Du 28 août au 23 décembre, sur un effectif de 39.219 hommes, 4.175 succombèrent aux fièvres ; du 21 août au 18 novembre, le nombre des admissions aux hôpitaux, récidives comprises, s'éleva à 26.846. Vers la fin de décembre 1809, après le retour des troupes en Angleterre, on comptait encore 11.503 hommes atteints de *maladies de Walcheren*. L'armée anglaise avait été vaincue avant de combattre (1).

Le soldat en campagne, obligé souvent à séjourner dans des localités insalubres, et à passer les nuits en plein air ou sous des abris tout à fait insuffisants, est exposé presque sans défense aux piqûres des nuées d'*Anophèles* qui lui inoculent de très fortes doses du virus que fournissent abondamment les indigènes ou les soldats déjà malades ; d'autre part, le soldat est soumis à de grandes fatigues, il doit fournir de longues marches ou exécuter des travaux de terrassements par des temps très chauds, comme cela est arrivé à Salonique, d'où un surmenage qui diminue sa force de résistance aux agents pathogènes.

Quelques jeunes confrères, surpris par les formes graves et un peu anormales du paludisme qu'ils observaient à l'armée d'Orient, ont supposé que l'agent pathogène différait de celui des fièvres d'Europe ou d'Algérie ; l'examen du sang des malades de Salonique n'a pas confirmé cette hypothèse ; on a trouvé, chez ces malades, l'hématozoaire du paludisme avec ses formes classiques ; le parasite n'avait de remarquable que son abondance et la prédominance de celles de ses formes qui sont les plus rebelles au traitement.

En prenant pour titre : *Le paludisme macédonien*, les

(1) A. Laveran. *Traité du Paludisme*, 2e édit., Paris, 1907, p. 93.

Auteurs de ce livre n'ont pas voulu dire que le paludisme de Macédoine était d'une nature particulière, leur intention manifeste a été de spécifier simplement que leurs observations avaient été faites en Macédoine, ou sur des malades évacués de cette région.

Le lecteur trouvera dans l'Ouvrage de MM. Armand-Delille, Abrami, Paisseau et Lemaire de très bonnes descriptions cliniques et de judicieux conseils sur le traitement du paludisme.

Une remarque s'impose cependant au sujet de la thérapeutique préconisée par M. Abrami.

Dans le chapitre relatif au traitement du paludisme de première invasion (traitement des phases intercalaires aux rechutes), les Auteurs écrivent : « La rechute une fois terminée, *nous suspendons l'administration de la quinine* jusqu'à la rechute suivante ».

De même, à propos du traitement du paludisme secondaire, ils écrivent : « Nous avons renoncé complètement à administrer la quinine pendant les intervalles de rechute ».

J'ai toujours dit, pour ma part, qu'il ne fallait pas se contenter de couper la fièvre et qu'on devait, à l'aide de traitements successifs, s'efforcer de prévenir les rechutes ; si l'on cesse brusquement l'administration de la quinine, les parasites arrêtés un instant dans leur développement repullulent bientôt, et tout est à recommencer.

Je puis invoquer en faveur de mon opinion de grandes autorités ; déjà au dix-septième siècle Lind et Sydenham avaient compris l'utilité des traitements successifs par le quinquina, dans les fièvres palustres ; plus près de nous Bretonneau et Trousseau ont insisté sur la nécessité de continuer l'emploi de la quinine chez les paludéens après que la fièvre a été coupée, de manière à éviter les rechutes.

Il est très vrai, comme le disent les Auteurs du *Paludisme macédonien*, que la période apyrétique qui suit une rechute doit être mise à profit pour réparer les pertes subies par l'organisme, mais ce traitement réparateur n'est pas incompatible avec un emploi judicieux et intermittent de la qui-

nine ; au contraire, car la première indication doit être de supprimer, ou d'éloigner du moins, les rechutes et de diminuer leur gravité.

L'Ouvrage de MM. Armand-Delille, Abrami, Paisseau et Lemaire, vient à son heure car, malgré toutes les mesures de prophylaxie qui ont été prises, il est malheureusement probable que notre Armée d'Orient, sera éprouvée de nouveau cet été par le paludisme, et que les médecins de nos hôpitaux auront encore à soigner un grand nombre d'évacués de Salonique. On parlera longtemps en France des fièvres de Macédoine, comme on parla jadis, en Angleterre, des maladies de Walcheren.

14 juin 1917.

A. Laveran,
Membre de l'Institut.

LE PALUDISME MACÉDONIEN

Caractères cliniques et hématologiques Principes de thérapeutique

INTRODUCTION

Le paludisme s'est manifesté en Macédoine, parmi les hommes de l'armée d'Orient, sous des formes d'une gravité tout à fait exceptionnelle. Non seulement il a présenté tous les caractères du paludisme tropical, mais il a pris un aspect clinique assez particulier du fait qu'il atteignait des sujets neufs, placés dans les conditions de fatigue qu'implique toute campagne militaire de grande envergure (1).

Heureusement, les approvisionnements en quininine, constitués en temps utile, ont permis que la médication préventive et thérapeutique, fût mieux organisée que dans les précédentes campagnes coloniales. Aussi l'infection, si elle a été massive et très étendue, a-t-elle pu être diminuée au point de vue de sa gravité ; la morbidité dans nos troupes a été considérable il est vrai, mais la mortalité y a été relativement très faible.

(1) Armand-Delille, Paisseau et Lemaire. *Note sur quelques cas de paludisme primaire observés en Macédoine* (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mars 1916) ; et *Le Paludisme macédonien*, *ibid.*, 13 octobre 1916.

P. Abrami. *Le Paludisme primaire en Macédoine*, *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 6 mars 1917 et *Presse Médicale*, 22 mars 1917.

Le paludisme a été étudié d'une manière magistrale par M. Laveran et par MM. Grall et Marchoux, pour ne citer que ces classiques, et c'est à leurs traités qu'on devra toujours se reporter ; aussi ne voulons-nous donner, à l'heure actuelle, au public médical, qu'un aperçu des principaux caractères cliniques de cette affection telle que nous l'avons observée à l'Armée d'Orient.

Nous ne traiterons donc que des manifestations primaires et secondaires de la malaria ; nous étudierons son diagnostic presque exclusivement d'après les données de l'hématologie et de la parasitologie. Celles-ci permettent de le porter d'une façon certaine et commandent par conséquent sa thérapeutique spécifique.

L'intérêt de cette étude résulte surtout de ce que notre champ d'observation a été constitué par un grand nombre de sujets qui tous étaient indemnes de paludisme antérieur.

PARASITOLOGIE

PARASITOLOGIE

Le paludisme est dû au développement, dans l'organisme, d'un protozoaire découvert par Laveran qui est inoculé par la piqûre des moustiques du genre anophèles, et uniquement par les femelles. Ce protozoaire affecte trois types très différents, que la plupart des parasitologues considèrent aujourd'hui comme trois espèces distinctes : le *plasmodium vivax*, agent de la tierce bénigne ; le *plasmodium malariae*, agent de la fièvre quarte ; le *plasmodium praecox ou falciparum*, agent de la fièvre tropicale, estivo-automnale, tierce maligne.

Bien que formant des espèces distinctes, ces trois parasites doivent être réunis sous le nom générique d'hématozoaires du paludisme, parce qu'ils présentent des caractères biologiques et évolutifs et des propriétés pathogènes semblables, et qu'ils sont vulnérables au même agent thérapeutique, la quinine. Ils ne sont inoculés à l'homme que par la piqûre des anophèles femelles, dans l'organisme desquelles ils subissent une évolution identique ; introduits par la salive du moustique, ils gagnent les globules rouges, où ils pénètrent, se développent sous la forme d'une petite amibe d'abord arrondie (*schizonte*) puis irrégulière à cause des pseudopodes qu'émet son protoplasme (*corps amiboïde*) et augmentent de volume aux dépens de l'hématie parasitée. Après quelque temps, le parasite se divise, par segmentations répétées de son nucléole ; il forme alors une masse arrondie, centrée par un amas de pigments et constituée par la réunion de 8, 10, 12 ou 16 nucléoles, disposés en rosaces autour du centre et entourés chacun d'une mince zone de protoplasma (*corps en rosace*). Ce processus de division du parasite porte le nom de *schizogonie*. Lorsque le corps en rosace est à maturité, il se dissocie ; chacun des éléments nucléés qui le constituait, devenu libre par suite de l'éclatement du globule rouge, est

lancé dans le sang circulant (*mérozoïte*) ; il gagne une hématie, s'y transforme à son tour en schizonte (mérozoïte fixé sur une hématie), puis en corps amiboïde, puis en corps en rosace et le cycle continue de façon identique.

L'hématozoaire donne naissance, d'autre part, à certains éléments dont le rôle est capital, et qui sont les *gamètes*. Ces éléments se forment aux dépens des schizontes et des corps amiboïdes qui, au lieu d'évoluer vers la forme de division *corps en rosace* se transforment en un corps arrondi (*plasmodium vivax et pl. malariae*) ou falciforme (*plasmodium falciparum*) libre bientôt dans la circulation. Ce corps, qui est le *gamète*, présente deux propriétés biologiques de toute importance. D'une part, c'est lui qui entretient la chronicité du paludisme dans l'organisme humain ; d'autre part, c'est lui qui entretient, sur le globe, la permanence de l'endémie palustre.

Le *gamète* est extrêmement résistant à la quinine ; alors que les formes végétatives (schizontes, corps amiboïdes, corps en rosace) sont détruits par le médicament, les gamètes se comportent comme de véritables formes de résistance ; ils peuvent persister dans l'organisme pendant des mois, des années. Or, dans certaines conditions, quand faiblit la résistance organique, sous l'influence des fatigues, des circonstances météorologiques, ces gamètes qui jusqu'alors restaient quiescents, à la manière de kystes parasitaires, entrent en division, et par multiplication de leur noyau, donnent naissance à un véritable corps en rosace dont la rupture met en liberté des mérozoïtes. Ceux-ci infestent aussitôt les hématies, y grandissent, s'y multiplient, et le cycle habituel de la schizogonie se reproduit. On donne à ce processus spécial de segmentation des gamètes, le nom de schizogonie régressive. ou « parthénogénèse des gamètes ». C'est le processus habituel des rechutes du paludisme. On comprend aisément que tant que persistent dans l'organisme ces éléments particuliers, le paludéen est sans cesse en imminence de rechute, et c'est en ce sens que l'on peut dire que le gamète. et lui seul, entretient la chronicité de la maladie.

D'autre part, lorsqu'une anophèle femelle vient à aspirer le sang d'un paludéen, si ce sang ne renferme que des formes

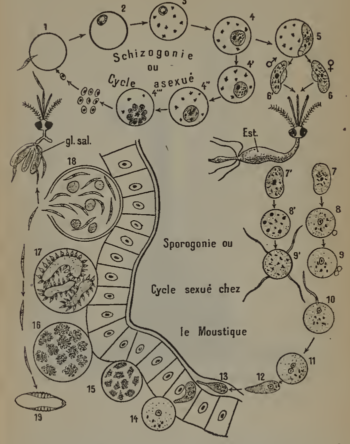


Fig. 1. — Évolution du *Plasmodium falciparum*. *Est.*, estomac de l'*Anopheles*; *gl. sal.*, glandes salivaires (d'après Brumpt).
1. 2. 3. *Schizontes*. 4. *Corps amiboïde*. 4''' *Rosace*. 5. 6. *Gamètes*. 7 à 11. *Fécondation*. 12. *Zygote*. 15 à 18. *Oocyste*.

végétatives de l'hématozoaire (schizontes, corps amiboïdes, corps en rosace), ces formes sont détruites dans l'organisme

du moustique. Si, au contraire le sang contient des gamètes, non seulement ceux-ci résistent dans le corps de l'anophèle, mais ils vont s'y multiplier et y subir une évolution telle, qu'au bout de quelque temps, les glandes salivaires du

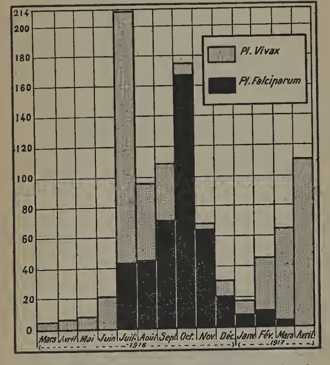


Fig. 2. — Rapport du *Pl. Vivax* au *Pl. Falciparum* observé pendant une année au Laboratoire d'Armée.

moustique seront envahies d'un nombre colossal de parasites, et que sa piqûre chez un homme sain, inoculera fatalement la maladie. Sans gamètes, il n'y aurait donc pas d'endémie palustre. Cette évolution des gamètes, dans l'organisme des anophèles, est très particulière. Nous la décrirons en peu de mots. Parmi les gamètes absorbés par l'anophèle avec

le sang du paludéen, certains se comportent comme des éléments femelles, ce sont les *macro-gamètes* ; d'autres se comportent comme des éléments mâles, ce sont des *micro-gamètes* (ou *micro-gamétocytes*). Ces derniers émettent en effet, à leur périphérie, une série de filaments terminés par

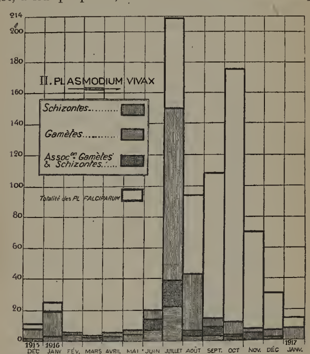


Fig. 3. — Proportion des différentes formes de *Pl. Vivax* (Laboratoire d'Armée.)

une partie libre renflée et contenant de la chromatine. Ces filaments (corps *flagellés*) se détachent du micro-gamète, et, par leurs mouvements analogues à ceux des spermatozoïdes, ils se dirigent vers le macrogamète. Un d'eux la féconde. Après fécondation, l'œuf ainsi formé (*ookynète ou zygote*) devient un élément allongé, mobile, qui traverse les parois stomacales du moustique et vient se loger dans la tunique musculaire de l'es-

tomac. Il y devient immobile, y grossit, s'entoure d'une zône résistante, c'est un *oocyste*. Cet oocyste dérivé de la macrogamète fécondée, est le siège d'un processus actif de segmentation ; son nucléole, primitivement uni se divise un très grand nombre de fois (jusqu'à 10.000) ; autour de chacun des nucléoles, une mince bande de protoplasma se condense ; l'oocyste est ainsi rempli de 10.000 éléments-filles, accolés les uns aux autres ; chacun d'eux est un *sporozoïte*. L'oocyste arrivé à maturité se rompt ; les sporozoïtes mis en liberté, gagnent les glandes salivaires du moustique, dont la piqûre les inoculera dans le sang de l'homme.

Ainsi qu'on le voit, l'hématozoaire du paludisme présente dans sa biologie, deux phases très tranchées : l'une, de vie sexuée, qui se poursuit uniquement dans l'organisme de l'anophèle femelle ; l'autre de vie asexuée, qui a pour siège l'organisme humain. Dans cette dernière, le parasite se reproduit suivant deux modes : la schizogonie, c'est-à-dire la formation de corps en rosace, aux dépens des formes végétatives adultes ; la parthénogénèse, formation de corps en rosace aux dépens de gamètes infécondées (1).

On trouvera au chapitre du *diagnostic microscopique*, les caractères permettant de reconnaître, dans le sang du paludéen, chacune des trois variétés d'hématozoaire, à leurs différents stades de développement.

Il nous paraît important d'indiquer ici que, de ces trois parasites, le plasmodium malariae, agent de la quarte, est absolument exceptionnel en Macédoine, où les recherches des différents laboratoires ne l'ont trouvé que dans une dizaine de cas ; le plasmodium falciparum, agent de la fièvre tropicale représente, en été (de juillet à novembre) plus de 85 pour 100 des cas de paludisme ; le plasmodium vivax, agent de la fièvre tierce bénigne, rare en été, 15 à 17 pour 100, devient très prédominant de décembre à juillet (2).

(1) Jusqu'ici, le processus n'a été observé que dans les gamètes femelles ou macro-gamètes.

(2) P. Armand-Delille. G. Paisseau et H. Lemaire, *Note sur les constatations positives d'hématozoaires au laboratoire de bactériologie de*

Les moustiques inoculateurs en Macédoine, sont, en très grande majorité, des *Anophèles maculipennis* ou *claviger* ; plus rarement, ont été capturés l'*A. bifurcatus*, le *Pyretophorus superpictus* et le *Myzorhynchus pseudopictus*.

La densité anophélienne atteint dans certaines régions

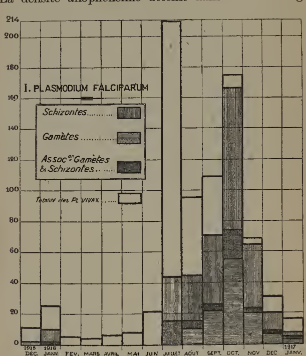


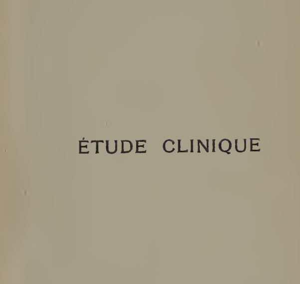
Fig. 4. — Proportion des différentes formes du *Pl. Falciparum* (Laboratoire d'Armée).

de Macédoine des proportions absolument exceptionnelles ; c'est par centaines que l'on peut capturer en quelques heures, les moustiques dangereux. Cette notion de la densité anophélienne, sur laquelle a insisté M. le médecin principal

l'Armée d'Orient pendant l'année 1916. *Bul. de la Soc. de Pathologie exotique.* Séance du 11 avril 1917.

Niclot, présente un intérêt primordial. C'est elle qui rend compte, en majeure partie, de la gravité du paludisme macédonien. Dans un pays où les porteurs de virus sont innombrables et parmi la population civile et parmi les troupes, un très grand nombre d'anophèles sont infectées.

Il en résulte que les hommes sont soumis à des inoculations quotidiennes, répétées, de virus palustre; et cette sommation des doses virulentes donne naissance à une maladie à la fois plus sévère et plus résistante à la quinine. Réservoirs de virus permanents et partout présents, densité anophélienne exceptionnellement élevée, nature maligne du parasite inoculé (pl. falciparum) représentent les trois principaux facteurs de gravité de l'endémie palustre en Macédoine. L'affaiblissement du terrain inoculé, conséquence obligée des conditions imposées aux troupes par l'état de guerre, s'ajoute naturellement aux trois facteurs précités.



ÉTUDE CLINIQUE

ETUDE CLINIQUE

Pendant les premiers mois de son évolution, le paludisme, chez un sujet neuf, se traduit non par des accès intermittents tierces, quartes ou quotidiens, mais par des attaques fébriles de types très différents et dont l'ensemble constitue le *paludisme primaire*. C'est ce que montrent très justement certains traités de pathologie exotique, en particulier celui de Grall.

Nous décrirons successivement :

1º Un *paludisme primaire* qui va de l'infestation jusqu'à l'apparition des accès intermittents : en Macédoine du 15 juin au 15 décembre ;

2º Un *paludisme secondaire*, caractérisé par les accès intermittents francs, bien disciplinés que nous avons observés surtout en hiver et au début du printemps.

Le *paludisme primaire comprend lui-même plusieurs phases*. Une première phase, dite d'*invasion*, qui débute dix à quinze jours après l'inoculation, pendant laquelle le malade présente généralement un syndrôme fébrile d'une évolution relativement courte.

Puis survient, la plupart du temps, une *période d'apyrexie* de durée variable et pendant laquelle le paludéen semble guéri. Mais cette guérison n'est qu'apparente car le malade, pendant plusieurs mois, présentera toute une série d'attaques fébriles de types très divers dont l'ensemble constitue la *deuxième phase dite des rechutes et des récidives*.

Elle ne cesse que pour céder la place au paludisme secondaire dans lequel nous décrirons à côté des accès intermittents francs, certains accidents qui ne surviennent que chez les sujets ayant subi une impaludation prolongée. .

A côté du paludisme à évolution normale, nous aurons à décrire des formes larvées et des formes frustes. Il est évi-

dent que dans cette courte étude, aussi bien que dans toute description didactique même plus étendue, nous laisserons forcément de côté un certain nombre de formes atypiques et anormales que l'on peut rencontrer dans la pratique. Ce sont des cas que seul, l'examen hématologique permet d'identifier.

CHAPITRE I

SYNDROMES DE PREMIÈRE INVASION DU PALUDISME PRIMAIRE

Les phénomènes qui caractérisent la période de première invasion du paludisme primaire se présentent généralement sous l'aspect clinique d'un *embarras gastrique fébrile*. C'est ce syndrome que nous avons observé chez les sujets qui viennent de débarquer; il se produit parfois moins de trois semaines après leur arrivée dans la région palustre. C'est également la manifestation du paludisme de beaucoup la plus commune au début de l'épidémie, dans la deuxième quinzaine de juin, c'est-à-dire dans le mois qui suit l'éclosion des anophèles femelles. Cet embarras gastrique fébrile peut revêtir une forme grave simulant alors une fièvre typhoïde; il peut rester au contraire très discret, ne se traduisant que par ce qu'il est convenu d'appeler une courbature fébrile.

1o Syndrome d'embarras gastrique fébrile

Le malade, avant de présenter de la fièvre, éprouve pendant une courte période prodromique de trois ou quatre jours, des malaises imprécis, de la céphalée, une sensation de fatigue musculaire ; il perd l'appétit. Il attribue généralement ces troubles à la chaleur ou au surmenage, souvent même il n'y apporte aucune attention, et l'affection semble débuter brusquement par de petits frissonnements, une poussée thermique, une sensation de chaleur. Le sujet se plaint alors d'une courbature accentuée, généralisée dans

tous les membres, de douleurs lombaires et épigastriques. La céphalée dont il souffre débute le matin, va s'aggravant vers le soir. L'anorexie est absolue, la langue sale et pâteuse, l'état vertigineux et nauséeux est constant, les vomissements sont fréquents. La constipation est de règle, on peut noter quelquefois un peu de diarrhée sans caractère précis.

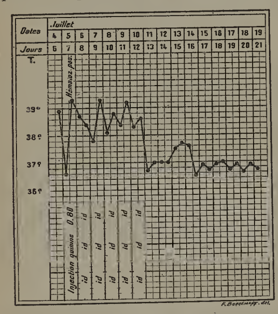


Fig. 5. — Embarras gastrique fébrile du paludisme de première invasion (Dr Abrami).

L'examen viscéral ne révèle rien de net ; l'appareil respiratoire est normal, le ventre n'est ni ballonné, ni douloureux, le foie ne déborde pas, mais la rate est certainement augmentée de volume. Toutefois, la splénomégalie est discrète, analogue à celle de la dothienentérie. En insinuant les doigts sous le rebord thoracique gauche on arrive souvent à sentir le pôle inférieur de l'organe qui est sensible à la pression. D'ailleurs le malade se plaint souvent d'une pesanteur

douloureuse, d'un point de côté dans la région splénique. La fièvre, dès le premier jour, a atteint 38°, et pendant trois, quatre ou cinq jours, elle se maintiendra en plateau entre 38,5 et 39, généralement avec des oscillations n'excédant pas un degré. La défervescence se fait, la plupart du temps, en lysis en deux ou trois jours au plus, sans même que la médication quinique soit intervenue. Elle survient sans aucun des phénomènes critiques habituels de l'accès intermittent.

Si l'on a le soin de prendre la température toutes les heures, on constate que l'acmé quotidien se place au début de l'après-midi. Le pouls suit une marche à peu près parallèle à celle de la fièvre, il monte toutefois un peu plus rapidement dans la journée.

On comprend qu'avec ce tableau symptomatique, la nature de l'affection soit souvent méconnue et considérée comme un simple embarras gastrique fébrile, une paratyphoïde ou une fièvre typhoïde atténuée de vacciné.

La difficulté peut être encore augmentée du fait de la coexistence d'une affection qui sévit également en été en Macédoine : la *dengue méditerranéenne* ou fièvre de trois jours (1). Mais le début plus brusque, l'intensité de la prostration, la rachialgie cervicale et lombaire, les douleurs diaphysaires des membres, la rapidité de l'évolution morbide, l'absence de vomissements et de splenomegalie et parfois l'éruption caractéristique sont des éléments de diagnostic que complète l'asthénie profonde de la convalescence qui surprend dans une maladie si courte.

Le malade sort de l'ambulance, en apparence guéri, mais s'il n'a pas été suffisamment quininé il présentera, quelques temps après, de nouvelles manifestations cliniques qui donneront la signature de la maladie.

(1) Voir Sarrailhé, Armand-Delille et Ch. Richet fils. *La dengue méditerranéenne ou fièvre de trois jours. C. R. Académie de Médecine*, octobre 1915.

Sarrailhé. *Dengue et fièvre de trois jours. Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 13 décembre 1916.

Armand-Delille. *Notes sur les principaux caractères de la dengue méditerranéenne. Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, novembre 1916.

2° Continue palustre à allure typhoïde

La fièvre continue de première invasion peut se manifester sous une forme typhoïde. Après quelques jours de malaises, le sujet sent brusquement son état s'aggraver ; il est pris de frissonnements, de fièvre intense, de céphalée gravative, de courbature généralisée, de douleurs lombaires et épigastriques. Le malade est dans une asthénie profonde, abattu et prostré, son sommeil agité est quelquefois entrecoupé de subdélire. Il a de fréquents vomissements muqueux, un état nauséeux constant, une langue épaisse et saburrale, de légères épistaxis. A l'examen on constate que les différents organes thoraciques et abdominaux sont peu touchés. Le ventre n'est ni ballonné, ni rétracté, la diarrhée est exceptionnelle ; le foie cependant déborde légèrement les fausses côtes, et est un peu sensible à la pression ; la rate subit une hypertrophie qui dépasse un peu celle qu'elle présente dans la fièvre typhoïde, Elle affleure le rebord thoracique et est douloureuse au palper. Spontanément le malade se plaint d'un point de côté ou d'une sensation de pesanteur dans l'hypochondre gauche. L'examen de l'appareil respiratoire est complètement négatif. Les urines ne contiennent généralement pas d'albumine et ont simplement les caractères de toutes les urines fébriles.

Le pouls est accéléré et très dépressible, la tension artérielle étant nettement abaissée. Sa fréquence est parallèle à la température. La fièvre, qui d'emblée s'est élevée à 39,5-40 ou même 40,5, se maintient en plateau pendant quinze jours ou trois semaines. En prenant la température heure par heure, on constate que l'ascension thermique commence dès le matin, atteint son acmé au début de l'après-midi, et que la défervescence arrive au degré le plus bas dans la première partie de la nuit. La courbe fébrile présente assez régulièrement deux cassures, deux défervescences relatives, une le cinquième ou sixième jour, l'autre le onzième ou le douzième jour ; avec elles coïncide une sédation des

symptômes fonctionnels. Dans les cas de gravité moyenne, la défervescence du douzième jour est brusque et définitive : dans les cas sérieux, une reprise a lieu et l'évolution de la

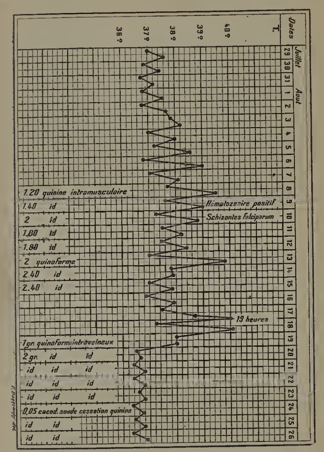


Fig. 6. — Continue Palustre à allure typhoïde (Dr Gassin).

fièvre se prolonge, persistant encore pendant un troisième septenaire. Souvent même dans les formes les plus graves, la fièvre continue cède la place à une série d'accès quoti-

diens à grandes oscillations dont les minima sont dans le voisinage de 37,5 et les maxima au-dessus de 40. Cette fièvre intermittente quotidienne dure quelques jours et est suivie d'une défervescence définitive.

La forme typhoïde du paludisme de première invasion serait facilement confondue avec une véritable dothienentérie, mais la rareté des symptômes abdominaux, l'absence de tout phénomène pulmonaire, les particularités de la courbe fébrile, suffisent déjà au médecin averti pour porter un diagnostic exact que confirmera une hémoculture négative et une recherche positive de l'hématozoaire. Cette forme grave de continue palustre se montre en effet chez des sujets profondément infectés par le plasmodium falciparum : leur sang est riche en petits schizontes annulaires.

3° Forme d'invasion atténuée, malaises et courbature fébriles

Les symptômes de première invasion peuvent être beaucoup plus insidieux que dans les deux formes que nous venons de décrire. Le sujet n'est pas obligé de s'aliter ; il éprouve simplement, pendant une période en général assez courte, mais qui peut varier de quatre à six jours, un sentiment de lassitude anormale, d'asthénie qu'il attribue à la chaleur de l'été, car l'épidémie sévit toujours dans la saison chaude. En même temps que cette fatigue anormale qui se montre surtout dans les premières heures de l'après-midi et s'accompagne de somnolence, il y a des troubles digestifs notables, de l'anorexie, un état nauséeux. De plus, le malade éprouve de la céphalée, qui est augmentée par le moindre effort physique ou cérébral et qui présente souvent une exacerbation quotidienne vers midi. Enfin, par opposition à la somnolence de la journée, il y a de l'insomnie nocturne. Si le malade s'observe bien, il peut noter des poussées fébriles fugaces caractérisées par de petits frissonnements, accompagnées de courtes périodes de chaleur, puis de moiteur ;

ces malaises sont presque toujours suivis d'une sensation d'euphorie à la fin de la journée. Ils sont quelquefois assez accentués pour nécessiter une exemption passagère de service, mais souvent ils sont si atténués qu'ils passent inaperçus.

* *

Les trois syndromes que nous venons de décrire sont des formes de fièvre continue du paludisme de première invasion. Ce sont de beaucoup les plus habituelles. On observe cependant, quelquefois, des malades qui semblent rentrer dans le paludisme par une fièvre d'allure toute différente : une fièvre du type intermittent et qui s'accompagne aussi des mêmes symptômes d'embarras gastrique. La fièvre est à grandes oscillations : les minima étant aux environs de 37, les maxima dépassant quelquefois 40. Ces accès reviennent tous les jours. C'est une *fièvre intermittente quotidienne.* Le malade se plaint de céphalée gravative, d'insomnie, de courbature, de douleurs lombo-épigastriques. Il est déprimé, asthénique. Sa langue est sale, il est dans un état nauséeux ; il a des vomissements muqueux et fréquents. Ces malaises subissent une exacerbation au moment de la poussée thermique quotidienne.

Mais de l'avis de nombreux auteurs, cette fièvre intermittente quotidienne ne serait qu'en apparence une manifestation de première invasion : un interrogatoire minutieux du malade permettant toujours de retrouver des malaises ou une courbature fébrile antérieure, qui constituent le vrai stade d'invasion passé inaperçu.

CHAPITRE II

PÉRIODE DES RECHUTES ET DES RÉCIDIVES DU PALUDISME PRIMAIRE

Les phénomènes de la période d'invasion terminés, le paludisme entre dans une phase silencieuse où le malade semble guéri, même s'il a été insuffisamment traité ; cette période se prolonge quelquefois de deux à quatre semaines, rarement plus. La plupart des malades rejoignent leur dépôt intermédiaire ; ils sont même retournés à leur corps quand ils sont repris d'accidents qui peuvent revêtir quelquefois une haute gravité. Ces accidents sont dûs à une rechute ou à une récidive de paludisme. Dans le premier cas, il n'y a pas eu de nouvelle infection, mais l'organisme du malade n'a pas été stérilisé par le traitement, le sujet est resté porteur de gamètes et le parasite présente des repullulations plus ou moins périodiques et plus ou moins intenses, qui sont l'origine de nouveaux accidents. Dans le second cas, le sujet qui est resté en pays palustre, exposé à la contagion, subit des réinfections successives et souvent massives. Il présente alors de nouvelles manifestations paludéennes, généralement graves.

Certains auteurs ont voulu, en s'appuyant sur des caractères cliniques, faire une distinction entre une rechute et une récidive.

En ce qui concerne le paludisme macédonien, il nous paraît impossible d'établir une telle distinction qui, d'ailleurs, n'a pas d'intérêt pratique, la thérapeutique devant être identique.

Les accidents qui traduisent les rechutes et les récidives n'ont plus exclusivement le caractère d'infection générale des syndrômes de première invasion. Les viscères sont plus profondément touchés, et quelques-uns le sont avec prédi-

lection, en particulier les organes hématopoiétiques (rate et moëlle osseuse) le foie, le tube digestif et les capsules surrénales. Les autres appareils, comme l'appareil respiratoire, l'appareil circulatoire et le système nerveux, peuvent l'être jusqu'à un certain point.

Ces localisations multiples et diversement associées donnent dcs aspects cliniques très variés à la maladie.

Tantôt les manifestations fébriles prédominent et on sè trouve en présence d'une maladie générale d'allure typhoïde. Tantôt, au contraire, les symptômes viscéraux passent au premier plan et le malade semble atteint d'une affection viscérale à marche aiguë.

Dans certaines conditions, l'infection générale est si intense, si brutale, qu'elle altère profondément certains organes essentiels et qu'elle détermine un syndrôme dramatique : *c'est l'accès pernicieux.*

Mais heureusement, le paludisme ne se manifeste pas toujours par une symptomatologie aussi accentuée et son évolution n'est pas toujours aussi grave. Il peut ne se traduire que par des symptômes d'infection atténués, par des poussées fébriles très discrètes : *c'est le paludisme fruste.*

La fièvre peut même passer inaperçue, et l'on n'observe que des lésions localisées, des signes d'une affection organique : *c'est le paludisme larvé.*

Pour la clarté de l'exposition, nous commencerons par décrire les principaux types de courbe thermique, puis nous étudierons ensuite les syndrômes viscéraux, les accès pernicieux, le paludisme fruste et le paludisme larvé.

I. — LA COURBE THERMIQUE DE LA PÉRIODE DES RECHUTES ET DES RÉCIDIVES

Un paludéen, arrivé à la période des rechutes et des récidives, sorti de la phase silencieuse où on pouvait le croire guéri, présentera une série d'attaques fébriles de types différents, et les divcrses formes de fièvre peuvent se ren-

contrer chez un même sujet, soit en se succédant immédiatement sans intervalle d'apyrexie, soit qu'une période non fébrile plus ou moins longue les sépare.

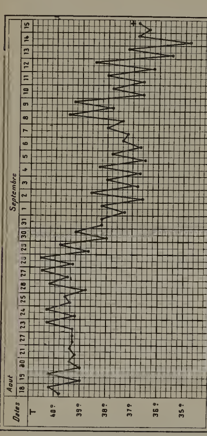


Fig. 7. — Continue remittente aboutissant à la cachexie.

Les types de fièvre que nous avons observés le plus communément sont les suivants

1° La fièvre continue rémittente ;

2° La fièvre intermittente quotidienne ;

3° Des accès uniques, isolés ;

4° Des accès groupés en tierce d'un caractère un peu spécial ;

5° Une fièvre, en apparence irrégulière et impossible à classer.

1° **La continue remittente** est du même type que celui rencontré habituellement dans la période d'invasion et que nous y avons décrit. Dans cette fièvre la température est en plateau, oscillant très peu, les rémissions quotidiennes sont très faibles la courbe présente fréquemment les deux cassures classiques vers le

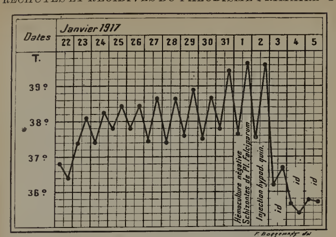


Fig. 8. — Continue remittente.

sixième et le douzième jours, cassures qui se traduisent par une défervescence qui, quelquefois, dure moins de vingt-

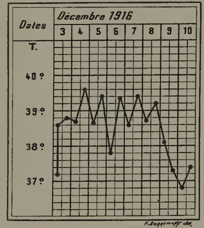


Fig. 9. — Continue remittente atténuée.

quatre heures. Cette fièvre continue s'est généralement établie par quelques oscillations ascendantes et la défervescence

définitive qui survient à la fin du premier, du deuxième ou plus rarement du troisième septenaire se fait habituellement en lysis.

2º **La fièvre intermittente quotidienne** se traduit par des accès quotidiens à grandes oscillations qui se répètent pendant plusieurs jours consécutifs : l'ascension thermique commence dès le matin ; vers midi, la température maxima est atteinte, 39º, 40 même 41º ; elle se maintient à ce niveau pendant quelques heures. La défervescence débute vers la fin de la soirée mais n'est jamais complète, le thermomètre reste généralement au-dessus de 37,5. La fièvre intermittente quotidienne débute souvent brusquement par une ascension à 40º.

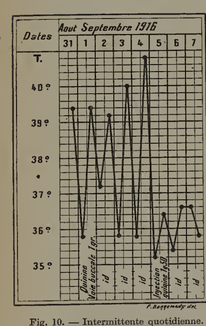


Fig. 10. — Intermittente quotidienne.

3º **Les accès isolés** surviennent au milieu d'une phase d'apyrexie plus ou moins parfaite. Le matin, la température était souvent au-dessous de 37º, dans la première partie de l'après-midi elle atteint 40º, le lendemain matin la défervescence est complète ; il peut même y avoir une certaine hypothermie.

4º **Accès groupés en tierce.** — Des accès de fièvre peuvent se grouper au point de donner à la courbe les appa-

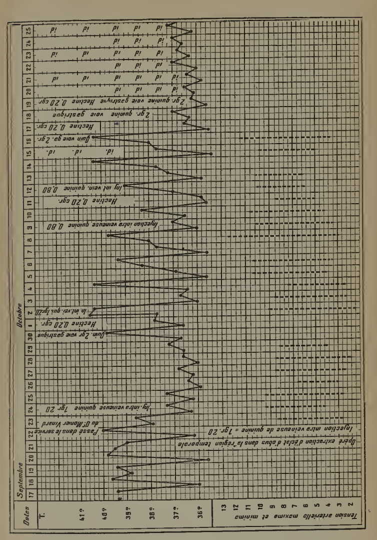


Fig. 11. — Accès groupés en tierce.

rences d'une *fièvre du type tierce*. La courbe fébrile semble, en effet, constituée par une série d'accès séparés par un jour d'apyrexie. Mais en l'étudiant de près, on voit que l'apyrexie ne dure pas trente-six ni même vingt-quatre heures comme dans la fièvre tierce de la période secondaire du paludisme. Elle est plus courte et douze heures à peine après la défervescence la fièvre reprend, la réascension est rapidement progressive, la température maxima est atteinte trente-six heures après la minima et quarante-huit heures après l'acmé précédent.

5° **Fièvre irrégulière.** — Enfin, dans certains cas, la courbe thermique a *une allure irrégulière* qui semble impossible à analyser et à classer. Il s'agit souvent, en réalité, d'accès quotidiens qui ne s'inscrivent pas sur la courbe parce que les maxima se produisent loin des heures habituelles où l'on prend la température.

Ces différents types de fièvre peuvent se succéder sans intervalle d'apyrexie ; on voit ainsi souvent une continue rémittente céder immédiatement la place à une intermittente quotidienne. Mais habituellement les attaques fébriles sont séparées par une phase d'apyrexie de durée très variable. La plupart du temps les périodes apyrétiques sont de longueur inégale, si bien que l'on ne retrouve aucune périodicité dans le retour des accès de fièvre ; mais cependant, dans un grand nombre de cas on observé une périodicité relative. Il s'agit alors généralement d'accès unique ou couplés survenant tous les six ou sept jours ou tous les douze ou quatorze jours. C'est le rythme septane ou biseptane, l'accès peut même avorter à la biseptane et la période apyrétique durer près d'un mois.

Entre les accès, la courbe thermique n'a pas toujours le même aspect. Après l'accès, il n'est pas rare d'observer une hypothermie souvent légère, la température oscille autour de 36°, puis dans les jours qui vont précéder l'accès suivant, elle remonte d'un degré. La phase d'apyrexie semble donc constituée par deux stades : un premier d'hypothermie qui

suit la défervescence d'une attaque fébrile et un second où la température oscille autour de 37° et qui est prémonitoire d'un nouvel accès.

II. — SYNDROMES DE LOCALISATIONS VISCERALES

Variables dans leur modalité, ces syndromes cliniques ont toujours un ensemble de caractères communs : l'anémie et la splénomégalie d'une part, l'asthénie et la céphalée d'autre part. Ces symptômes constituent un syndrome minimum qui possède une valeur de première importance pour le diagnostic de la nature d'un accident palustre. Nous commencerons ce chapitre par la description de l'anémie, pour décrire ensuite les syndrômes gastro-bilieux, surrénaux, intestinaux, cachectiques, pulmonaires, cardio-vasculaires, rénaux et nerveux (1).

Syndromes anémiques

L'anémie. — L'anémie (2) est la conséquence presque fatale de l'impaludation, et elle en est un symptôme précoce : elle survient en effet peu de temps après la fin de la période d'invasion, dès la première rechute du paludisme primaire. Quand l'anémie apparaît, le malade prend rapidement le faciès spécial qui en constitue le signe révélateur. Le visage d'une pâleur terreuse a une teinte jaune sale surtout accentuée au niveau des ailes du nez, des oreilles et des commissures labiales ; les conjonctives deviennent subictériques, et au niveau du front et des tempes apparaissent des taches pigmentaires rappelant le masque gravidique. Cependant

(1) Le lecteur ne devra pas s'étonner de ne pas retrouver, ici, la terminologie trop riche et partant, confuse de la plupart des auteurs. Nous avons adopté pour la clarté de l'exposition des dénominations beaucoup plus simples qui nous ont néanmoins paru correspondre aux conceptions de la pathologie contemporaine.

(2) *L'anémie du paludisme primaire*, G. PAISSEAU et H. LEMAIRE, *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1er juin 1917.

tous les anémiques n'ont pas un teint terreux. Certains ne sont que pâles et blafards ; leurs téguments et leurs muqueuses sont simplement décolorés.

Le processus anémique, une fois installé, suit une progression régulière et l'ensemble du tableau clinique ne tarde pas à se compléter. En même temps qu'ils pâlissent, lès malades maigrissent, et cet amaigrissement, généralement notable, est un symptôme assez spécial différenciant l'anémie palustre d'un grand nombre d'autres états anémiques. Les malades accusent, encore, une diminution de leurs forces physiques et de leur aptitude au travail, une asthénie manifeste ; la dyspnée d'effort est assez commune ; les troubles digestifs, sous forme d'anorexie et de poussées de diarrhée sont fréquentes. L'anémique présente en outre, quelquefois, de légères épistaxis et un œdème des malléoles discret et passager.

L'examen complet du malade révèlera une splénomégalie qui est généralement peu accentuée, le pôle inférieur de la rate affleure le rebord thoracique ou le déborde de deux travers de doigt, l'organe est sensible à la pression.

On constate aussi l'existence de souffles extra-cardiaques et de bruits anémiques dans les vaisseaux du cou ; le pouls est très manifestement hypotendu, exceptionnellement on observe l'albuminurie qui est toujours transitoire et discrète. Cette anémie continue à progresser, s'accentuera si le traitement quinique n'intervient pas. Par contre, sous l'influence d'une quinisation bien conduite, l'anémie peut regresser, la splénomégalie diminuer, le malade reprend du poids et voit son état général s'améliorer.

L'anémie dans le cours du paludisme primaire n'est pas toujours aussi accentuée que nous venons de la décrire, elle peut même être si discrète qu'elle n'attire pas l'attention du clinicien. Elle ne se révèle alors que par un examen de sang.

L'anémie du paludéen peut se présenter sous une forme clinique un peu spéciale, dûe à ce que certains symptômes qui l'accompagnent prennent une importance particulière : on décrit ainsi une anémie avec hydrémie, une anémie

hémorragique, une anémie splénomégalique et une anémie avec ictère.

Anémie avec hydrémie. — L'anémie du paludéen s'accompagne souvent d'œdèmes qui, la plupart du temps, sont discrets et se bornent à du gonflement des malléoles et des paupières ; mais il n'est pas rare de le voir envahir les membres inférieurs et même le scrotum ; la bouffissure de la face est alors notable, ces œdèmes s'accompagnent exceptionnellement d'albuminurie qui est toujours minime et transitoire. Ils ont une durée assez courte : au bout de huit à quinze jours, les œdèmes diminuent et l'hydroémique devient un anémique banal. L'action des diurétiques, comme la théobromine, et du régime déchloruré est nulle et ne semble en rien accélérer la résorption de ces œdèmes.

Anémie hémorragique. — Le paludéen anémique présente très souvent une légère tendance aux hémorragies qui ne se traduit que par des épistaxis très discrètes. Mais si l'état s'aggrave, il n'est pas rare de voir se multiplier les hémorragies (1).

Tantôt l'anémie s'accompagne simplement de purpura pétéchial ou ecchymotique couvrant les membres inférieurs et le tronc,

Tantôt diverses hémorragies s'associent à ce purpura : le purpura est hémorragique, le malade présente des épistaxis rebelles nécessitant le tamponnement, des hémorragies gingivales, des hématuries, du melœna, des hématémèses ; les injections hypodermiques provoquent chez le malade la formation d'hématomes. Le processus hémorragipare aggrave l'anémie : les malades qui ne cessent de saigner meurent exsangues.

Ils ont alors présenté l'aspect clinique de *l'anémie pernicieuse progressive*. Le teint blafard de leur peau, la décoloration de leurs muqueuses, un léger œdème des membres

(1) *Syndromes hémorragiques dans le paludisme*, G. Paisseau et H. Lemaire, *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 20 octobre 1916.

inférieurs, des hémorragies multiples, des troubles digestifs, anorexie, vomissements et diarrhée constituent, en effet, avec la fièvre, un syndrôme qui rappelle en tous points celui de l'anémie pernicieuse.

A propos de ces anémies hémorragiques, deux faits méritent d'être mis en lumière. C'est tout d'abord, 'a précocité de leur apparition qui se fait au début même de la période des rechutes ; l'anémie hémorragique est surtout fréquente aux mois de juillet et d'août ; plus tard l'anémie palustre perd ce caractère hémorragipare. Enfin la quinisation bien conduite améliore nettement cette tendance aux hémorragies qui nécessitent cependant dans les cas d'extrême urgence une médication hémostatique comme l'injection de quelques centimètres cubes de sérum de cheval.

Anémie splénomégalique. — Chez certains anémiques, l'hypertrophie de la rate est considérable. La rate forme alors une véritable tumeur abdominale descendant jusqu'à l'ombilic ou dans la zône lombaire et dont la matité longitudinale dépasse 30 centimètres. Cette splénomégalie qui s'est installée rapidement est susceptible de régression sous l'influence du traitement quinique, mais la rate de ces sujets reprend difficilement ses dimensions normales. Aucune autre particularité clinique ne distingue cette forme d'anémie palustre : l'examen des autres organes lymphoïdes reste toujours négatif.

Anémie avec ictère. — Nous avons vu que le paludéen anémique a souvent du subictère des conjonctives. Cet ictère très discret ne s'accompagne que de pigments anormaux dans l'urine. Mais il n'est pas rare de voir apparaître, au cours de l'évolution d'une anémie, de véritables poussées d'ictère où le teint du malade devient franchement jaune et où les urines contiennent des pigments normaux ; les selles prennent alors le caractère polycholique. Cette poussée d'ictère toujours transitoire, coïncide avec une aggravation de l'anémie ou lui succède. Nous verrons plus loin que c'est souvent là le prélude de la cachexie aiguë primitive.

Examen hématologique. — Les principaux caractères hématologiques de l'anémie du paludisme primaire peuvent se schématiser facilement.

L'anémie palustre présente tous les degrés : le chiffre des globules rouges tombant parfois, dans les cas graves, au-dessous d'un million. La déglobulisation peut d'ailleurs être très rapide ; un malade, au cours d'un accès, pouvant perdre en quelques jours, plus d'un million de globules.

Les hématies présentent des dimensions assez inégales et une tendance à l'augmentation du diamètre globulaire.

L'anémie palustre n'est pas une anémie du type des chloro-anémies, la diminution du taux de l'hémoglobine n'étant pas supérieure à celle du nombre des globules rouges.

L'anémie palustre s'accompagne généralement de diminution du nombre des globules blancs : il y a leucopénie ; au lieu de 7.500 à 9.000 leucocytes, on trouve des chiffres inférieurs à 6.000 et même à 3.000. Toute augmentation du nombre des leucocytes est très transitoire ou appartient à une forme anormale.

La formule leucocytaire montre une augmentation relative des mononucléaires et partant une diminution des polynucléaires. Le taux des polynucléaires, au lieu d'osciller entre 60 et 75 pour 100 comme normalement, descend à 50 et même 30 pour 100 ; celui des mononucléaires s'élève et dépasse 40 pour 100.

Dans les cas sévères, dès que le nombre des globules rouges s'abaisse à la moitié du chiffre normal, on voit apparaître dans le sang des éléments de la moelle osseuse : des myélocytes granuleux et même des cellules plus jeunes encore : des myélocytes agranuleux. Les hématies nucléées sont exceptionnelles ou en très petit nombre même dans les cas les plus graves.

Il est classique de dire que le sang du paludéen contient des leucocytes mélanifères, c'est-à-dire de grands mononucléaires bourrés de pigment palustre. Ces cellules sont en réalité très rares dans le sang circulant au cours des anémies du paludisme aigu. Elles seront plus fréquentes

dans le paludisme secondaire. L'ensemble de ces divers caractères hématologiques constitue un excellent élément de diagnostic du caractère palustre d'une anémie sans avoir, toutefois. la valeur de la constatation du parasite.

Syndromes gastro-hépatiques

Formes gastro-bilieuses. — Les symptômes gastriques et bilieux accompagnent avec une très grande fréquence les manifestations fébriles de la deuxième phase du paludisme primaire ; ils en constituent généralement des accidents précoces.

Les malaises se sont tout d'abord traduits par une céphalée très vive, de l'anorexie, des vomissements bilieux fréquents et un flux diarrhéique assez abondant. Rapidement le malade présente du subictère des conjonctives et même de la peau, mais ses urines ne contiennent pas de pigments biliaires. Il se plaint non seulement de douleurs lombaires et épigastriques mais aussi d'une asthénie profonde avec vive sensation de fatigue. L'examen du malade est plus riche en renseignements qu'à la période de première invasion. Les troubles digestifs se traduisent par un état saburral de la langue qui reste humide, un léger ballonnement du ventre qui peut être douloureux au palper. Le foie dépasse légèrement le rebord thoracique. La rate est également hypertrophiée ; elle l'est plus que dans une dothienentérie ; elle déborde quelquefois d'un ou de deux travers de doigt les fausses côtes, et le palper de ces deux organes exagère une douleur spontanée. Les poumons sont toujours indemnes. Les bruits du cœur sont normaux mais le pouls dont l'accélération marche de pair avec la courbe thermique est très dépressible ; la tension artérielle est basse, surtout en ce qui concerne la pression minima.

Ce syndrome gastro-bilieux marche en général de pair avec une fièvre continue mais la courbe thermique a souvent une allure un peu spéciale, elle peut être en effet, précédée immédiatement par une intermittente quotidienne qui a

duré cinq ou six jours ; quant à la défervescence, elle se fait en lysis, par deux ou trois accès quotidiens qui s'atténuent progressivement.

Dans les cas graves, la prostration, l'adynamie dominent la scène, et la température qui, d'un bout à l'autre de la maladie affecte le type continu, s'élève progressivement et le malade meurt en hyperthermie accentuée.

Dans les cas légers et moyens, avec la défervescence coïncide l'amélioration de tous les symptômes généraux.

Forme d'ictère infectieux. — Ici encore, la courbe thermique est constituée par la succession d'une continue et d'une intermittente quotidienne :

Le début est bruyant ; la température s'élève brusquement à 40°, le malade est, d'emblée, prostré, plongé dans une asthénie profonde. Cet état d'adynamie accentué est entrecoupé de subdélire. L'ictère survient, précoce ; il fonce rapidement, les urines contiennent des pigments biliaires. Cette jaunisse s'accompagne de vomissements bilieux, de diarrhée verdâtre polycholique. Les hémorragies sont fréquentes : ce sont des épistaxis, des gingivorragies, du purpura et même des hématuries et du melœna. La langue est sale, puis sèche et rôtie, le ventre est ballonné et sensible, le faciès tiré, grippé ; le pouls faible et très dépressible. Le foie déborde de deux ou trois travers de doigt les fausses côtes, et la rate dépasse d'autant sinon plus le rebord thoracique, ces deux organes sont douloureux à la palpation ; on retrouve des signes de congestion à la base du poumon droit. Quand l'état général s'aggrave, l'adynamie devient profonde, le malade est livide et meurt dans le collapsus cardio-vasculaire avec un pouls misérable et en hypothermie. Le tableau clinique rappelle en somme celui d'un ictère grave ; mais l'issue n'est pas toujours fatale : cet ictère infectieux peut guérir par un processus analogue à celui de tous les ictères graves.

Cette forme grave d'ictère infectieux est d'ailleurs loin d'être le type le plus fréquent. Pendant la période d'épidémie palustre, on observe beaucoup plus souvent un ictère

à évolution bénigne. Cet ictère apparaît rapidement après de courts prodrômes d'embarras gastrique ; il est fébrile ; la fièvre revêt soit le type continu, soit le type intermittent quotidien, soit celui d'un accès isolé ; elle est toujours de très courte durée et il est habituel de ne voir apparaître l'ictère qu'au moment de la défervescence. La jaunisse a tous les caractères d'un ictère cholurique, sans rétention et d'allure bénigne : même lorsque l'ictère est franc, les selles ne sont pas décolorées, elles sont plutôt pleiochromiques au moins pendant les premiers jours. L'examen des viscères révèle une légère hypertrophie du foie et de la rate. La splénomégalie a ici une grosse valeur sémeiologique; elle a en effet les caractères de l'hypertrophie splénique observée habituellement dans cette période du paludisme aigu : splénomégalie modérée amenant le pôle inférieur de l'organe sous le rebord thoracique et s'accompagnant de pesanteur quelquefois douloureuse dans l'hypochondre gauche. Cette hypertrophie splénique permet en effet de soupçonner le caractère palustre de cet ictère qui sera confirmé par le résultat négatif d'une hémoculture précoce et la présence d'hématozoaires dans le sang (1).

Syndrome d'insuffisance surrénale aiguë et subaiguë (2)

Il s'agit de sujets dont l'impaludation peut ne remonter qu'à quelques semaines. Les manifestations ont été généralement larvées, ne se traduisant que par des malaises, de la céphalée et quelques rares accès, si bien que les malades n'interrompent pas leur service. Toutefois ils s'anémient notablement.

Il survient alors un accès violent, la température atteint

(1) Contrairement à l'opinion ancienne, il est établi aujourd'hui que les hépaties aiguës et les abcès du foie sont toujours dus à l'amibe dysentérique, qui peuvent naturellement se produire chez des Paludéens.

(2) G. Paisseau et H. Lemaire. *L'insuffisance surrénale dans le paludisme. Presse médicale*, 4 décembre 1916.

et dépasse 40°, puis elle tombe parfois au-dessous de la normale à 36°. Cet accès s'est accompagné d'emblée de troubles digestifs, vomissements répétés et diarrhée abondante. Le malade se plaint de violentes douleurs qu'il localise aux régions lombaires et épigastriques. Tous ces symptômes survivent à la chute de la fièvre et vont persister jusqu'au bout.

A l'examen du malade on est d'abord frappé de son état d'anémie intense et de son amaigrissement ; son faciès est profondément altéré, ses traits sont tirés, le nez pincé, les yeux excavés, la voix cassée. Les vomissements et la diarrhée se poursuivent, aucun liquide n'est toléré, l'anorexie est d'ailleurs à peu près absolue. Les douleurs lombaires persistent et le malade souffre de crampes. L'asthénie est le symptôme dominant. Le malade qui a gardé sa lucidité est immobile et dans un état de prostration telle, qu'il a besoin de l'aide d'un infirmier pour s'alimenter, il est incapable de s'asseoir seul sur son lit où il retombe comme anéanti ; le pouls est relativement accéléré (100-110) et surtout il est petit, s'écrase facilement sous le doigt ; l'hypotension artérielle est non seulement évidente, mais poussée au maximum. On constate le phénomène de la ligne blanche.

L'examen des viscères montre un cœur intact, un foie normal, par contre une rate grosse et sensible au palper, elle déborde les fausses côtes de deux ou trois travers de doigt. Les réflexes sont faibles mais présents.

Il peut encore à ce moment survenir un nouvel accès fébrile dépassant 39°, mais alors les symptômes ne tardent pas à s'aggraver rapidement l'asthénie est absolue, le moindre mouvement devient impossible, la température descendra à 36°, à 35 même, le pouls est misérable et la mort survient en état de collapsus algide progressif.

La durée totale de ces accidents est variable : l'évolution peut être très rapide, on a alors l'impression de se trouver devant une attaque de choléra. Ce sont des faits de ce genre que l'on a classé sous la dénomination d'accès *cohlériformes*. La marche de ce syndrome d'insuffisance

surrénale peut être plus lente, et n'aboutir à la mort qu'en une dizaine de jours. Son évolution n'est pas alors régulièrement continue. Nous avons vu, en effet, survenir des améliorations transitoires qui nous ont semblé dues à la thérapeutique : au traitement par la quinine et l'adrénaline. L'influence de l'adrénaline sur les vomissements et la diarrhée nous a paru dans certains cas très manifeste ; toutefois, les syndrômes surrénaux reparaissent et l'évolution est seulement prolongée.

Le syndrôme d'insuffisance surrénale pure peut, en effet, évoluer avec une allure plus silencieuse et le malade peut ne pas présenter d'accès assez grave pour compromettre son existence.

On peut classer les faits de ce genre en deúx catégories distinctes. Chez les uns le syndrome d'insuffisance surrénale reste uniquement glandulaire, chez les autres, il se complique de la pigmentation addisonienne.

Dans le premier cas, il s'agit de paludéens récemment infectés dont les accidents de première invasion n'ont présenté aucun caractère de gravité anormale. A la suite de ces accidents, ils restent anémiés, présentent des troubles digestifs légers, quelques nausées, quelques rares vomissements et de l'anorexie ; mais ils sont surtout de profonds asthéniques. On les voit confinés au lit, gardant une immobilité prolongée et incapables du moindre effort musculaire. Leur pouls est facilement dépressible ; l'oscillomètre de Pachon nous a donné une tension minima de 2° et une maxima de 9°. En les interrogeant, on apprend qu'ils éprouvent fréquemment des douleurs lombaires. Leur état général ne semblait pas grave ; traités avec méthode, leurs symptômes ont paru s'améliorer et les malades ont pu être évacués.

Ce syndrome d'insuffisance surrénale lente peut se compléter par l'apparition de la pigmentation. Les taches pigmentaires siègent dans les zônes d'élection : régions temporale, scrotale, muqueuse buccale. Le *syndrome addisonien* est alors constitué.

Syndromes intestinaux et péritonéaux

Diarrhéiques et dysenteriformes. — Les troubles intestinaux sont assez fréquents chez le paludéen. Ils se traduisent par de la diarrhée ou de la dysenterie. Le syndrome diarrhéique revêt une gravité variable (1).

Le plus souvent il se réduit à une crise de diarrhée bilieuse concommittante d'un accès isolé ou d'une courte série d'accès quotidiens. Le catarrhe intestinal commence et finit avec la fièvre. Le malade a une dizaine de selles par vingt-quatre heures. Les évacuations sont abondantes, liquides, bilieuses, muqueuses, sanguinolentes. Chaque selle s'accompagne de douleurs abdominales plus ou moins diffuses mais souvent prédominantes le long du côlon transverse et descendant.

Ce syndrome diarrhéique présente de fréquentes rechutes. Un paludéen qui a déjà éprouvé les symptômes d'une entéro-colite lors d'un accès, est sujet à de nouvelles poussées à chaque attaque fébrile ultérieure. Souvent même certains accès palustres seront uniquement constitués par de la diarrhée qui joue alors le rôle d'un équivalent d'accès fébrile ou non ; ces poussées d'entéro-colite palustre sont améliorécs ou guéries par la quinine. Mais les troubles intestinaux du paludisme peuvent présenter une forme plus sévère ; la diarrhée se complique alors d'un syndrome dysentériforme. Il s'agit d'un malade atteint de fièvre continue plus ou moins grave. Le syndrome diarrhéique qui occupe tout d'abord le premier plan se traduit par des évacuations bilieuses très fréquentes et des hémorragies intestinales plus ou moins abondantes et répétées ; mais, du ténesme, des épreintes rectales s'ajoutent bientôt aux phénomènes d'entéro-colite ; les selles, de plus en plus nombreuses, deviennent muqueuses, prennent l'aspect « frai de grenouille » de la dysenterie. Le syndrome dysentériforme s'est substitué

(1) P. Abrami et Ch. Foix. *L'entérite du paludéen. Réunion des Soc. méd. de l'A.O.*, 7 novembre 1916.

à la diarrhée bilieuse du début. L'état général du malade s'altère, son faciès se grippe, sa voix se casse : il meurt dans une sorte d'état typhoïde.

Ce syndrome dysentériforme survient quelquefois d'une façon si précoce que le malade semble d'emblée atteint d'une véritable dysenterie. Les manifestations intestinales du paludisme devront toujours retenir l'attention du médecin ; leur répétition et leur chronicité prédisposent en effet à un accident grave : la cachexie aiguë primitive dont nous parlerons plus loin.

Le diagnostic de la nature de ces états dysentériformes est souvent difficile du fait de la coexistence fréquente de dysenteries amibiennes ou bacillaires pendant la saison de l'épidémie palustre. En dehors des résultats fournis par le laboratoire, les caractères de la fièvre qui accompagne ces accidents permettront d'en établir la cause dans le plus grand nombre des cas.

Syndrome péritonéal

Les malades sont quelquefois amenés à l'hôpital avec le diagnostic d'appendicite; ils ont été pris au cours d'un accès fébrile, de vomissements, de douleurs lombo-abdominales diffuses et assez violentes. La sensibilité de l'abdomen est si vive que l'on peut songer à une réaction péritonéale d'autant plus que le pouls est souvent dépressible, mais la présence de diarrhée, l'absence de localisation précise de la douleur, l'évolution des accidents qui cède rapidement, écartent l'idée d'appendicite qui, d'emblée, semblait s'imposer.

Syndrome de cachexie aiguë

Au cours de la période des rechutes du paludisme primaire, nous avons quelquefois observé un syndrome d'une très haute gravité, une sorte de cachexie à marche rapide, se terminant par la mort en quelques semaines (1).

(1) G. Paisseau et H. Lemaire. *La cachexie aiguë du paludisme primaire. Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris,* 8 décembre 1916.

Ce syndrome survient chez des sujets n'ayant généralement éprouvé que des malaises très atténués de première invasion. Ces malaises se limitent à de la courbature, à des troubles digestifs si discrets, à des poussées fébriles si passagères que le malade ne demande pas son hospitalisation ; et du fait de la bénignité de ces symptômes, la période d'invasion passe inaperçue et le sujet n'est soumis à aucun traitement spécial.

Dans les semaines suivantes le malade paraît nettement s'anémier. Cette anémie peut survenir sans fièvre ou à l'occasion d'une attaque fébrile qui semble être la première manifestation de l'infection palustre alors qu'elle est déjà un accident de la période des rechutes. Le syndrome d'anémie va continuer une marche progressive et presque toujours il s'accompagnera de fièvre. Cette fièvre revêt l'un des types que nous avons décrits plus haut : la forme continue, la forme intermittente quotidienne ou celle d'accès groupés en tierce. Ces types fébriles peuvent se rencontrer chez un même sujet, se succédant avec ou sans intervalle d'apyrexie.

L'anémie n'est pas le seul symptôme qui joue un rôle dans ce syndrôme cachectique. En effet, une asthénie profonde et des troubles digestifs, des vomissements et une diarrhée du même type ont souvent pris rapidement place à côté d'elle. Ces symptômes peuvent n'être tout d'abord qu'intermittents, ne survenant qu'au moment des poussées de fièvre et manquant dans la phase d'apyrexie. Pendant les poussées fébriles que présente le malade, les vomissements et la diarrhée prennent un caractère presque incoercible, l'asthénie est profonde et les douleurs lombaires qu'il accuse sont très vives ; la tension artérielle est particulièrement basse ; souvent même ces symptômes, en particulier les troubles digestifs, ont une durée plus longue que l'accès de fièvre ; ils survivent à l'accès qui semble les avoir conditionnés. Bientôt, on a l'impression d'une aggravation brusque : souvent à l'occasion d'un accès fébrile particulièrement intense, les vomissements deviennent plus violents, les selles plus fréquentes, l'asthénie plus profonde qu'ils

ne se sont, jusque-là, montrés. L'anémie s'est également accentuée et on voit souvent apparaître un ictère qui, la plupart du temps, est passager, discret et ne s'accompagne pas de pigments biliaires normaux dans les urines. La déchéance organique se précipite : l'amaigrissement fait alors les plus rapides progrès. L'aspect des malades en état de cachexie est particulièrement impressionnant : le sujet profondément anémié a un teint terreux, jaune sale, ses muqueuses sont décolorées, ses conjonctives souvent subictériques. L'amaigrissement est extrême, surtout marqué au niveau de la face où les téguments sont collés sur le squelette, l'ensemble de ces altérations confère au visage un aspect remarquable de sénilité précoce. L'asthénie est un symptôme important : le malade pour qui tout mouvement est une fatigue reste confiné au lit : l'hypotension artérielle est manifeste, la tension minima descendant extrêmement bas. Ce cachectique présente des escharres de décubitus. Les troubles digestifs dominent toujours la scène : les vomissements se reproduisent à chaque tentative d'ingestion alimentaire, la diarrhée est souvent profuse : vomissements et diarrhée prennent quelquefois un caractère hémorragique.

L'examen complet du malade montre une légère splénomégalie, la rate affleure ou déborde à peine les fausses côtes ; le foie est également un peu hypertrophié et douloureux à la pression. Mais les autres viscères ne présentent aucune anomalie.

Ce syndrome de cachexie aiguë que nous n'avons observé que dans le paludisme à Plasmodium falciparum a presque toujours une issue mortelle. Mais nous avons vu cette évolution qui semblait fatale s'arrêter sous l'influence d'un traitement intensif par la quinine associée à l'adrénaline. Cet heureux résultat ne nous semble pouvoir être obtenu que si les troubles digestifs ne sont pas trop accentués et si l'amaigrissement n'est pas trop marqué.

Syndromes pulmonaires

Le paludéen à la période des rechutes et des récidives, peut présenter des accidents pulmonaires dont les caractères cliniques sont assez particuliers pour permettre de rattacher ces manifestations à la malaria.

Nous distinguerons parmi ces syndromes quatre variétés.

La première, qui est de beaucoup la plus fréquente est une *forme légère* ; elle est caractérisée soit par des signes fonctionnels survenant au cours d'un accès et consistant en toux spasmodique, quinteuse avec une certaine anxiété respiratoire, soit par des signes discrets de bronchite ; les premiers disparaissent avec l'accès, les seconds lui survivent.

Une forme également fréquente est la *bronchite avec congestion pleuro-pulmonaire*. Le malade rentre à l'hôpital pour un point de côté thoracique ; de la toux, de la dyspnée et de la fièvre. A l'examen, on trouve toujours tous les signes d'une congestion pleuro-pulmonaire accompagnée de râles de bronchite. Pendant deux ou trois jours on ne songe pas au paludisme, rien tout d'abord n'attirant l'attention vers cette idée. Mais on est bientôt frappé de la mobilité des signes stéthoscopiques : ceux-ci s'exagèrent, rétrocèdent ou se déplacent en moins de vingt-quatre heures ; les symptômes fonctionnels et l'état général du malade présentent les mêmes rémissions ou exacerbations. Ces accidents de congestion pleuro-pulmonaires s'accompagnent de l'un des types fébriles habituellement observés dans cette période du paludisme. Ils sont bénins et évoluent presque toujours vers la guérison complète, souvent en moins d'un septenaire. Dans certains cas, cependant, les signes stéthoscopiques persistent encore quelques jours après la défervescence : il reste alors des signes de pleurite sèche ou même d'un léger épanchement pleural.

Les deux autres formes que nous avons observées sont beaucoup plus rares.

Dans l'une on a l'impression d'une *pneumonie* du sommet.

On en retrouve les signes classiques : la matité, le souffle ; les râles crépitants ; mais les crachats restent généralement gommeux et ne prennent qu'exceptionnellement les caractères de ceux d'une pneumonie franche. Cette pneumonie récidive souvent *in situ* ou dans un autre point du poumon. Sa marche est parallèle à celle de la courbe fébrile, elle est nettement influencée par la quinine.

On peut enfin observer dans le paludisme le tableau classique de *l'apoplexie pulmonaire* qui se termine souvent par une mort rapide mais cet accident est heureusement très exceptionnel.

Syndromes cardio-vasculaires

Au cours du paludisme primaire l'appareil circulatoire n'est pas toujours indemne. Nous avons surtout observé des troubles de la circulation périphérique et des extrémités des membres. Ces troubles circulatoires présentent tous les degrés. Ils vont de la maladie de Raynaud jusqu'à la gangrène *symétrique* d'un segment important de membre. La maladie de Raynaud, dans sa forme atténuée, peut avoir l'évolution cyclique de l'accès palustre présentant des exacerbations et des rémissions parallèles à celles de la fièvre. Elle peut dans les cas plus graves être permanente, s'accompagner de petites plaques de sphacèle. Ces malades, qui ont subi une infestation marquée voient leur lésion s'améliorer et guérir par la quinine.

La gangrène symétrique des membres qui, habituellement, intéresse les pieds et le tiers inférieur des jambes, a une marche plus rapide, une évolution plus aiguë. Nous l'avons vu survenir au cours d'attaques fébriles de paludisme, souvent même au cours d'accès pernicieux (1). Le malade meurt généralement de son paludisme, nous avons cependant

(1) Alamartine. *Soc. des Sciences médic. A.O.* 1916.

Paisseau et Lemaire. *Deux cas de gangrène palustre. Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 9 février 1917.

Laurent Moreau. *Presse Médicale*, 22 mars 1917.

observé un cas de guérison par l'action combinée de la quinine et de l'adrénaline en injections intra-veineuses. Pour être complets, nous rappelerons que certains cas d'érythromélalgie ont été attribués au paludisme.

La circulation périphérique n'est pas la seule atteinte. Les artères viscérales présentent des lésions d'endartérite, semblables à celles des artères périphériques, ce qui permet d'expliquer la possibilité d'observer au cours du paludisme aigu, des syndrômes viscéraux tout à fait inattendus. Parmi ceux-ci, et dans le domaine circulatoire, nous tenons à signaler les crises d'angine de poitrine avec altération coronarienne qui peuvent être mortelles.

Syndromes urinaires

Les syndromes urinaires sont exceptionnels dans le paludisme primaire. Nous n'avons constaté, dans cet ordre d'idée, que quelques cas d'albuminurie survenant chez des sujets au cours d'accès fébriles. Cette albuminurie fut toujours discrète et passagère. Le malade était, la plupart du temps, nettement anémique et hospitalisé pour cette dernière manifestation palustre. Nous avons, plus d'une fois, retrouvé dans le passé morbide du sujet une maladie comme une scarlatine grave pouvant expliquer une atteinte rénale antérieure.

Cependant, dans trois cas, nous avons observé l'évolution d'une véritable néphrite aiguë en tous points comparable à celle de la syphilis secondaire : albuminurie massive de 15 à 30 grammes dans les vingt-quatre heures, prédominance des œdèmes. Dans deux cas, la quinine a fait rapidement rétrocéder les phénomènes. Dans le troisième, au contraire, elle les a aggravés.

Bilieuse hémoglobinurique précoce. — Nous avons observé au cours des mois d'août et septembre, au plus fort de l'épidémie palustre, des cas de bilieuse hémoglobinurique chez des sujets qui étaient à la période des rechutes du paludisme primaire. Ces observations ont été exception-

nelles. En effet, la plupart des bilieuses hémoglobinuriques sont survenues dans la saison froide, à une phase plus tardive du paludisme primaire ou plus souvent dans le cours du paludisme secondaire. Nous reportons donc la description de cet accident à cette dernière période du paludisme : on y verra d'ailleurs les particularités cliniques que présente la bilieuse hémoglobinurique de la période des rechutes qui a toujours un pronostic de la plus haute gravité.

Manifestations nerveuses

L'étude des altérations du système nerveux a été précisée tout particulièrement dans le centre hospitalier de Salonique, par notre collègue et ami le docteur Monier-Vinard, à l'obligeance duquel nous devons les renseignements que nous résumons ici.

Les symptômes nerveux, en dehors de ceux qui correspondent à la réaction méningée signalée au cours des formes graves du début (1), ne se produisent en général, que plusieurs mois après l'infection, souvent même seulement au cours du paludisme secondaire, aussi est-ce en automne et en hiver qu'ils ont été observés avec la plus grande fréquence.

Ils peuvent se diviser en névralgies, troubles neuro-musculaires et polynévrites. Enfin, parfois, des lésions en foyer des centres nerveux peuvent s'observer.

Névralgies. — Elles se localisent avec une fréquence particulière sur la branche ophtalmique du trijumeau et s'accompagnent souvent de lésions trophiques de l'œil et de ses annexes, comme nous le signalons plus loin, ainsi que d'herpès zostériforme des paupières et des lèvres. Le sciatique est aussi une localisation élective.

Toutes ces névralgies palustres ont des caractères communs, elles sont généralement unilatérales, présentent des paroxysmes périodiques, surtout nocturnes ou matutinaux,

(1) Monier-Vinard, Paisseau et Lemaire. *Cytologie du liquide Céphalo-Rachidien au cours de l'accès palustre. Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 20 octobre 1916.

elles résistent à la plupart des médications analgésiques et sont au contraire remarquablement influencées par la quinine.

Troubles neuro-musculaires. — Ils se voient surtout chez les paludéens fatigués et rentrent dans la catégorie des faits auxquels M. Babinski a proposé de donner le nom de *troubles physiopathiques*. Ces troubles sont surtout *moteurs*, parfois sensitifs et moteurs, caractérisés par des crampes musculaires, siégeant surtout au mollet mais pouvant atteindre parfois un grand nombre de muscles. Les crampes coexistent souvent avec les accès fébriles.

On peut noter, d'autre part, de l'hypertonie musculaire, qui se traduit objectivement et subjectivement par de la raideur musculaire coexistant souvent avec de l'asthénie musculaire.

L'exagération des reflexes tendineux est constante, l'excitabilité idio-musculaire à la percussion est accrue dans les muscles atteints et l'examen électrique montre, suivant les cas, la réaction myasthénique, la réaction myotonique, et plus rarement, la réaction galvanotonique.

Aux syndromes moteurs s'ajoute parfois de l'anesthésie à la piqûre, et même à la brûlure, avec topographie segmentaire ou radiculaire. Très souvent en outre, on constate de la cyanose avec léger gonflement des extrémités, les sujets accusent alors une sensation de refroidissement avec engourdissement. Il y a souvent, de plus, de la pollakiurie, qui relève des modifications de l'excitabilité médullaire.

L'évolution de ces manifestations se fait naturellement vers la guérison, mais celle-ci demande des semaines et souvent même quelques mois.

Polynévrite. — Elle semble plus rare que ne l'ont décrite certains auteurs. Il faut faire la part, en effet, des processus toxiques et infectieux qui peuvent être associés à l'infection malarique. Toutefois, dans la phase cachectique de la maladie, on peut observer de la polynévrite diffuse se tra-

duisant, au niveau des membres, par de l'affaiblissement des réflexes, des douleurs erratiques et même de l'atrophie musculaire.

Lésions en foyer. — Relevant du même processus que les hémorragies méningées, et se produisant presque toujours à la suite d'un accès congestif. Elles sont relativement rares. On les a observées avec les caractères de l'hémiparésie simple et de paralysie à type Weber et à type Millard-Gubler, on a observé parfois de l'hémiplegie droite avec aphasie motrice.

Troubles mentaux. — Ils ont été particulièrement étudiés à l'Armée d'Orient par notre ami le docteur Vinchon, qui nous a fourni les renseignements suivants :

Le paludisme, comme toutes les infections, peut s'accompagner de troubles mentaux dont la genèse est expliquée par les antécédents du malade, soit héréditaires (dégénérés), soit acquis (alcoolisme). Ces troubles qui surviennent à tous les stades de l'évolution de la maladie, se présentent sous plusieurs formes : accès délirants et convulsifs, asthénie. En outre, l'évolution de psychoses antérieures est accélérée ou aggravée.

Les accès délirants plus ou moins longs, réalisent deux types : 1° *Confusion mentale* avec délire onirique ou 2° *syndrome mélancolie* anxieuse sans confusion. La première forme est plus grave ; les signes physiques comme la tendance au collapsus cardiaque et la dyspnée sont d'un mauvais pronostic. La deuxième forme est plus bénigne. Le délire disparaît ou non avec la chute de la température; s'il persiste ainsi que les troubles physiques, une rechute est à craindre. au cours de laquelle la mort survient souvent en hyperthermie ou en hypothermie, après un nouvel accès.

Les accès convulsifs, dûs surtout à la prédisposition congénitale du malade, sont de véritables crises hystériformes, débutant parfois par une vive douleur de la région splénique.

L'asthénie palustre, précoce ou tardive, est aggravée et

entretenue par l'anémie, mais persiste dans certains cas après la disparition de celle-ci.

Le paludisme amène le retour des accès de la psychose périodique, une évolution plus rapide des démences, une aggravation des délires hypochondriaques ou de persécution, à base d'hallucinations ou d'interprétations délirantes.

Le traitement est celui du paludisme associé à celui des troubles mentaux. L'héliothérapie, ainsi que l'hydrothérapie, donnent d'excellents résultats.

Enfin le paludisme donne lieu, au cours des accès délirants ou de l'asthénie, à des réactions médico-légales, dont les fugues et les tentatives de suicide sont les plus fréquentes.

Complications oculaires

Elles ont été étudiées sur un très grand nombre de cas, par notre collègue et ami, le docteur Chavernac, chef du service d'ophtalmologie du centre hospitalier, auquel nous sommes reconnaissants des renseignements que nous résumons ici.

Les complications peuvent porter sur les nerfs de l'appareil oculaire et sur son système vasculaire.

Symptômes d'altération des nerfs sensitifs. — On observe fréquemment des *kératites* qui sont intimement liées aux névralgies du trijumeau et suivent généralement de deux à trois jours l'accès qui les a déterminées. Elles s'accompagnent le plus souvent d'herpès palpébral et se compliquent presque toujours *d'iritis* avec hypotonie légère du globe oculaire.

Superficielles et légères s'il s'agit de plasmodium vivax, elles se montrent rebelles et tenaces quand il s'agit du plasmodium falciparum ; elles peuvent revêtir les types : phlycténulaire, vésiculaire, dentritique, annulaire, disciforme, nodulaire strié ou ulcéreux marastique.

Elles nécessitent, pour guérir, non seulement un traitement local avec atropine, mais surtout un traitement qui-

nique intensif; des *troubles sécrétoires* peuvent s'observer aussi particulièrement sous forme de larmoiement durant plusieurs heures, pendant le paroxysme névralgique.

Symptômes d'altération des nerfs moteurs. — Ils se manifestent soit sous forme d'altération des nerfs extrinsèques, parésie ou paralysies permanentes portant surtout sur le droit supérieur, le moteur oculaire externe ou les muscles de la convergence, ou sous forme d'altération des muscles intrinsèques, parésie accommodative et crampe de l'accommodation.

Troubles portant sur les nerfs sensoriels. — Ils se traduisent par des phénomènes subjectifs tels que amblyopie transitoire ou permanente, visions colorées (erythropsie, cyanopsie, xanthopsie) héméralopie, hémianopsie. L'hémianopsie s'est montrée excessivement fréquente, il en a été observé plusieurs centaines de cas, presque exclusivement pendant la saison chaude.

Au contraire, *l'amaurose quinique*, malgré le nombre considérable des sujets traités, a été exceptionnelle. Un seul cas a été observé par le docteur Chavernac, aussi la crainte de cette complication ne doit jamais être une contre-indication à l'emploi de doses élevées de quinine.

Altérations du système vasculaire. — Les *hémorragies conjonctivales* sont fréquentes, mais sans importance pour la vision.

L'*iritis* est une complication fréquente de la kératite, mais existe rarement isolée. Elle subit l'influence des accès fébriles qui la provoquent, l'aggravent et l'entretiennent, mais guérit sans laisser de traces.

L'uveite torpide a été observée dans deux cas :

La chorio-retinite est très fréquente chez les individus impaludés depuis plusieurs mois, elle se montre sous forme de dépôts pigmentaires péri-papillaires, leur abondance peut entraîner une diminution de la vision ; la quinine est sans action sur eux.

La congestion de la rétine est banale au cours de l'accès, les veines sont gonflées et la macula rouge foncé.

Les *exsudations* se montrent sous l'aspect de légers voiles grisâtres masquant par endroits le contour des vaisseaux ; elles peuvent même être confluentes et former une agglomération à contours polycycliques.

Les *hémorragies rétiviennes* sont maculaires ou péripapillaires, elles sont pré-rétiniennes, intra-rétiniennes ou rétro-rétiniennes. Elles se résorbent habituellement assez vite mais peuvent entraîner de l'atrophie rétinienne ; très faciles à constater à l'ophtalmoscope, ces hémorragies siègent toujours dans le territoire irrigué par les artères ciliaires courtes postérieures.

Complications laryngées et auriculaires. — Etudiés par notre ami le docteur de La Mothe, les troubles laryngés dans le paludisme sont presque exclusivement d'ordre moteur. Il n'a été, en effet, jamais observé d'inflammation laryngée qu'il nous soit possible de rattacher d'une façon ferme au paludisme.

A la suite d'accès généralement graves, et coïncidant presque toujours avec une asthénie marquée, on voit survenir plus ou moins brusquement de l'aphonie. La voix est blanche, soufflée, sans sonorité, entrecoupée par suite du gaspillage de la colonne d'air, la glotte se fermant incomplètement.

Cette aphonie peut tenir à deux causes :

1° Parésie plus ou moins accentuée des muscles constricteurs de la glotte et tenseurs des cordes vocales ;

2° Une paralysie plus rarement récurrentielle vraie d'une corde vocale, susceptible ou non de régression.

Le pronostic est favorable. Au point de vue traitement, il convient d'attendre que l'état d'asthénie ait disparu. A ce moment, quelques séances de faradisation et de rééducation suffisent à rendre la voix au malade.

Il a été, en outre, observé deux autres ordres de faits exceptionnels :

1º Un cas de paralysie des muscles dilatateurs du larynx, la corde vocale droite étant immobilisée en position médiane. Ce phénomène étant unilatéral ne s'accompagnait d'aucun trouble fonctionnel. Il est logique d'admettre que dans certains cas cette paralysie pourra être double ; la glotte étant entièrement fermée, des troubles respiratoires intenses pourraient alors nécessiter la trachéotomie ;

2º Plusieurs cas d'incoordination motrice ou, aux troubles laryngés, sont associés des troubles de l'élocution résultant de l'atteinte d'autres centres, cas d'interprétation difficile.

Troubles auditifs. — La surdité quinique ne nous paraît pas exister. Tous les malades envoyés comme tels, que nous avons vus jusqu'à présent, étaient porteurs de lésions anciennes de l'oreille moyenne. La quinine crée une congestion passagère et donne des bourdonnements ; mais ces troubles de l'ouïe étaient transitoires et ont disparu rapidement sans laisser de traces.

On n'a pas eu l'occasion d'observer de cas de surdité par atteinte du labyrinthe acoustique et du nerf cochléaire, au cours de l'infection palustre. Par contre, il a été observé deux cas de troubles de l'équilibre avec inexcitabilité du nerf vestibulaire. Ces deux cas se sont amendés.

III. — ACCES PERNICIEUX

Pendant toute la durée du paludisme primaire, souvent même dès les premières semaines qui suivent l'invasion, le paludéen peut présenter des accidents d'une gravité si particulière, d'une évolution si brutale, si dramatique, qu'on les a dénommés *accès pernicieux*.

La perniciosité à laquelle on a voulu donner un caractère mystérieux relève simplement de l'association de deux facteurs : l'infestation massive par le parasite et la diminution de résistance de l'organisme. Dans tous les cas que nous avons observés, l'examen du sang montrait, durant la vie et avant le traitement quinique, une proportion souvent

énorme de globules parasités ; à l'autopsie, les capillaires viscéraux étaient bourrés d'hématozoaires appartenant toujours à la variété du *plasmodium falciparum*. D'autre part, les sujets atteints d'accès pernicieux sont en général des hommes surmenés et fatigués.

Cette infestation parasitaire intense, associée à ces causes de fléchissement de la résistance organique, explique les lésions profondes que l'on observe toujours dans certains viscères comme les centres nerveux et les capsules surrénales.

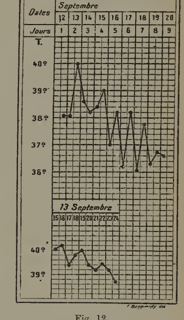


Fig. 12.
Accès pernicieux, apoplectique.

L'accès pernicieux survient généralement chez un sujet qui semble en parfaite santé et qui est frappé brutalement au milieu de ses occupations. Mais il peut également survenir chez un malade déjà en traitement pour un accident palustre. Il se produit alors une aggravation inattendue et brusque qui peut entraîner la mort en moins de quarante-huit heures.

Il est classique de décrire un grand nombre de types d'accès pernicieux, comme par exemple des accès cérébraux, algides, délirants, bilieux, diaphorétiques, cholériformes, gastralgiques, cardialgiques, dyspnéiques, etc.

Nous ne décrirons que deux sortes d'accès pernicieux : *l'accès cérébral et l'accès algide*, car les faits que nous avons observés, et qui pourraient se rattacher aux autres formes d'accès pernicieux, ne nous ont pas semblé présenter un

caractère de brutalité et de rapidité dans leur évolution, suffisant pour justifier leur classement parmi ces accidents du paludisme.

Formes cérébrales. — L'accès cérébral présente deux types cliniques : *l'accès apoplectique* et *l'accès convulsif.*

Accès apoplectique, type insolation. — Le malade est frappé brusquement, au milieu de ses occupations, de symptômes qui rappellent ceux d'une insolation. A peine se plaignait-il depuis quelques jours de fatigue, de céphalée et d'insomnie, quand, tout à coup, il est pris d'un étourdissement ; il tombe sur la route, sur le bord du chemin, en véritable état d'apoplexie. Son faciès est vultueux, sa respiration est suspirieuse. Il présente de la déviation conjuguée de la tête et des yeux et une résolution musculaire complète. Toutefois, ce dernier symptôme fait souvent place, surtout aux membres supérieurs, à une légère hypertonie qui se traduit par de la contracture en flexion des avant-bras ; de même la déviation de la tête et des yeux n'est pas toujours conjuguée, mais souvent opposée. Ces deux particularités témoignent d'une localisation corticale avec réaction méningée que vient confirmer l'existence d'une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien.

La température du malade s'élève d'emblée à 39°,5 ou 40°, même 41°. La mort peut survenir en quelques heures. Dans d'autres cas, une certaine amélioration peut se produire au bout de douze à dix-huit heures. Le malade sort peu à peu de sa torpeur, il pose quelques questions, demande à boire. Si l'examen du sang a pu être fait et a donné un résultat positif, si de toute manière on a pratiqué des injections de quinine, surtout l'injection intra veineuse, l'amélioration se fait très rapidement ; la température s'abaisse progressivement en deux à trois jours ou bien le malade reste fébrile et présente une fièvre subcontinue, en général très résistante au traitement quinique. Cet accès apoplectique s'accompagne quelquefois de signes de lésions en foyer : d'hémiplégie ou d'aphasie, par exemple.

Variété hémiplégique. — Dans certains cas, on peut constater, au moment de la perte de connaissance, une prédominance unilatérale des symptômes de parésie ; il s'agit d'une véritable hémiplégie ou d'une hémiparésie. L'évolution est la même que dans le cas précédent. Sous l'influence d'injections de quinine, en même temps que le malade se réveille, les phénomènes parétiques disparaissent complètement.

Variété aphasique. — Soit avec parésie droite, soit sans parésie, on peut observer chez certains sujets, avant la période comateuse ou au moment où elle se dissipe, des symptômes d'aphasie motrice qui peuvent durer quelques heures, mais cèdent également au traitement.

Forme méningée convulsive. — L'accès pernicieux débute par des phénomènes convulsifs, à type épileptiforme, qui peuvent simuler une véritable crise de mal comitial; il y a de plus de la contracture des membres, de la raideur de la nuque, parfois de la déviation conjuguée ou dissociée de la tête et des yeux, s'accompagnant d'un coma persistant avec élévation de température à 40-41°. C'est l'examen du sang et la notion d'étiologie qui permettent le traitement quinique. Ajoutons que dans ces cas, la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien est très importante, l'albumine nette et l'hypertension légère.

Dans certains cas on voit des comas passagers s'accompagner d'ictère, de vomissements et de diarrhée bilieux. Ces accidents répondent à la description de l'*accès bilieux* des auteurs classiques.

Forme algide (1) — Dans cette forme bien connue d'accès pernicieux, l'aspect du malade est caractéristique ; les accidents débutent souvent comme dans un accès normal, mais la fièvre est particulièrement élevée. Elle est

(1) PAISSEAU et LEMAIRE. *Accès pernicieux palustres et surrénolites aiguë. Bull. Acad. Méd.*, 17 octobre 1916 et *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 13 octobre 1916.

accompagnée de troubles nerveux, parfois intenses, d'agitation, de délire et de vomissements presque incoercibles.

Mais très brutalement et très rapidement le tableau change, la température s'abaisse, descend à 36° et au-dessous, et l'on voit s'installer les divers symptômes du collapsus algide.

Le malade présente alors un aspect caractéristique. Il est immobile, dans l'asthénie la plus profonde ; le faciès est grippé, les yeux excavés, fixes et ternes, le nez pincé, la voix est cassée. Souvent le visage est plaqué de marbrures violacées, les extrémités des mains et des pieds sont cyanosées et glacées, la peau se couvre de sueurs visqueuses et froides, la respiration est superficielle. Le pouls relativement peu accéléré est petit et dépressible, la pression artérielle au plus bas ; nous avons constaté le phénomène de la ligne blanche. Les bruits du cœur ont gardé leur rythme normal ; ils sont simplement affaiblis.

A ce syndrome d'algidité et d'hypotension s'associent très souvent une série de symptômes secondaires portant principalement sur le tube digestif. Les vomissements sont répétés, accompagnés d'une diarrhée abondante, de douleurs lombaires, abdominales, épigastriques et le malade se plaint souvent de crampes douloureuses. Le tableau de l'accès cholériforme est ainsi réalisé. La mort peut survenir brusquement, l'intelligence étant souvent conservée jusqu'au bout- Quand l'accès se termine par guérison, ce qui est exceptionnel, la tension artérielle remonte ainsi que la température, les extrémités se réchauffent et il survient une transpiration abondante qui marque la fin de l'accès. L'accès algide est de la plus haute gravité, mais néanmoins on peut espérer sauver le malade par l'action combinée de la quinine et de l'adrénaline en injections intra veineuses.

IV. — PALUDISME FRUSTE ET PALUDISME LARVE

Paludisme fruste. — Le paludisme fruste peut être considéré comme une forme atténuée de l'infection mala-

rique. C'est celle que l'on observe chez les sujets qui ont été très peu exposés à la contamination, chez ceux qui ont été placés en de bonnes conditions d'existence ou qui, encore, présentent une sorte d'immunité naturelle. C'est un paludisme à peu près apyrétique où les localisations viscérales sont rares et discrètes. Les manifestations initiales se traduisent par des malaises fébriles peu accentués. Ils peuvent être si minimes qu'ils passent inaperçus de malades s'observant mal.

Plus tard, au lieu des attaques fébriles de la période des rechutes et des récidives, les sujets n'éprouvent que des accès ébauchés. La fièvre, bien que souvent niée, ne fait pas absolument défaut, mais elle est légère et écourtée; elle a même le plus souvent disparu quand les autres symptômes attirent l'attention du malade. Ces symptômes sont, pour la plupart, d'ordre subjectif : ce sont des névralgies, de la céphalée, une sensation de lassitude, de l'asthénie qui laissent la place à un sentiment d'euphorie. Un examen attentif permet de soupçonner chez le malade un certain degré d'anémie : l'examen hématologique en démontre la réalité. Souvent même cet examen permet de la retrouver chez un sujet dont les apparences étaient florides. Cette anémie a les caractères hématologiques de l'anémie palustre que nous avons esquissés plus haut. Elle a, par conséquent, une réelle valeur séméiologique. Sa constatation permet sinon de poser le diagnostic ferme de paludisme, du moins d'y penser même en l'absence d'hématozoaire qui fait souvent défaut dans cette forme.

Paludisme larvé. — Dans le paludisme larvé, les manifestations viscérales se substituent aux phénomènes fébriles qui font presque entièrement défaut.

C'est un paludisme dont l'évolution se fait sans fièvre. Pendant la période d'invasion, les accidents se sont réduits au minimum, le malade ne s'est plaint que de céphalée, de vagues troubles digestifs avec état nauséeux, de l'anorexie, de la fatigue, une légère asthénie, quelques douleurs lombaires.

Il a mis tous ces malaises sur le compte de la chaleur et du surmenage.

Il a oublié ces malaises, quand plusieurs semaines et même plusieurs mois après, il présente divers troubles non fébriles qui ne rappellent en rien l'idée d'accidents palustres. Il s'agit généralement de troubles nerveux, sensoriels et viscéraux.

L'anémie est certainement la manifestation la plus habituelle du paludisme larvé. Comme, en l'absence des phénomènes fébriles caractéristiques, son origine palustre est facilement méconnue, elle prend à loisir ses caractères les plus prononcés, elle réalise ses formes cliniques et hématologiques les plus graves. C'est cette anémie du paludisme larvé qui prendra le type de l'anémie hémorragique ou de l'anémie pernicieuse que nous avons décrites. Elle sera souvent le stade prémonitoire de la cachexie aiguë. Le paludisme larvé peut aussi ne se traduire que par des accidents nerveux, surtout d'ordre périphérique, des névralgies du type de celles que nous avons signalées plus haut et des manifestations des organes des sens, de l'œil en particulier.

PALUDISME SECONDAIRE

PALUDISME SECONDAIRE

Le paludisme secondaire est caractérisé par l'apparition des *accès fébriles disciplinés* encore appelés *accès francs*.

Nous adoptons ce terme de « discipliné » parce qu'il exprime et résume bien la régularité de la courbe thermique de l'accès, qui est étroitement déterminée par l'évolution biologique du parasite dans l'organisme. Cette évolution est l'une des notions les mieux établies de l'étude parasitologique de l'hématozoaire. C'est l'évolution schizogonique ou parthénogénétique dont le cycle s'accomplit en quarante-huit heures. Nous l'avons décrite plus haut au chapitre de parasitologie : c'est le cycle asexué.

La succession régulière de ces cyles évolutifs engendre la fièvre intermittente tierce classique ; mais sous l'action de causes diverses (augmentation de la résistance de l'organisme, thérapeutique quinique) elle peut être interrompue.

On comprend aisément que le paludisme secondaire ne peut prendre ce caractère discipliné que si le malade n'est plus soumis à des réinoculations.

C'est donc le paludisme des sujets qui ont été ramenés dans une région non palustre ou qui, dans les pays impaludés, ne se montre que dans la saison froide, après la disparition des moustiques propagateurs du virus.

On ne doit pas oublier, toutefois, que certains sujets entrent directement dans leur paludisme par la période secondaire : c'est l'histoire classique du colonial atteint de son premier accès lors du retour dans son pays — ce cas a été fréquent pour les militaires de l'armée d'Orient — le plus souvent il s'agit de malades chez lesquels les accidents de première invasion, très atténués, ont passé inaperçus ; parfois cependant on ne retrouve à l'interrogatoire le souve-

nir d'aucun malaise, il se peut que la période primaire reste réellement silencieuse.

L'accès franc étant l'élément essentiel de la courbe fébrile du paludisme secondaire, nous le décrirons tout d'abord. Nous exposerons ensuite la manière dont ces accès peuvent se répéter, s'espacer ou se combiner, engendrant ainsi toute une série de types de tracés thermiques.

Les lésions viscérales antérieures à cette période secondaire du paludisme peuvent laisser des séquelles que l'on y retrouvera. Elles se traduiront par une symptomatologie en général atténuée.

Accès franc. — Un homme qui semblait en pleine santé ou à peine anémié, est pris brusquement, en général dans les dernières heures de la matinée, d'un frisson violent et d'un malaise tel qu'il est obligé de s'étendre. Il claque des dents et tout son corps est agité par le frisson. Son faciès est pâle, son regard anxieux, ses yeux brillants. Le pouls est accéléré, les extrémités se refroidissent. Cependant la température atteint déjà 38°. Mais, au bout d'une demi-heure environ, le malade qui s'était enroulé dans ses couvertures pour se réchauffer, commence à éprouver une sensation de chaleur intolérable. En même temps s'installe une céphalée gravative qui s'accompagne souvent de rachialgie ; la peau est sèche et brûlante. Les pommettes sont colorées; le malade se plaint de sécheresse de la gorge et d'une soif vive que même l'eau glacée ne peut étancher. La température s'est élevée rapidement jusqu'à 40° ou au-dessus.

Le sentiment de malaise est des plus pénibles: il s'accompagne souvent de nausées et même de vomissements.

Cet état persiste pendant deux ou trois heures, puis rapidement s'établit une transpiration abondante, profuse.

Le malade éprouve dès lors une sensation de bien-être. Il se couvre à nouveau pour éviter à présent le refroidissement causé par la transpiration, qui s'arrête au bout d'une heure. La fièvre est alors tombée au-dessous de 38°, mais la température normale n'est atteinte que vers 10 heures

du soir, environ douze heures après le début du frisson.

A ce moment le sommeil s'établit, la nuit est bonne et le lendemain le malade, bien qu'un peu courbaturé, se croit guéri. La température est normale et il reprend ses occupations jusqu'à l'arrivée d'un nouvel accès qui se reproduira identique au précédent

L'étude détaillée de la courbe thermique, relevée toutes les demi-heures, montre, comme nous l'avons dit, qu'au début du frisson elle atteint déjà 38°. Elle monte ensuite brusquement pour arriver à son acmé aux environs de 40°, moins d'une heure après le début du frisson. Elle y reste en plateau pendant deux heures et demi à trois heures, puis, dès le commencement de la phase de sudation, elle redescend à 38° pour revenir lentement à la normale, onze à douze heures après le début de l'accès.

L'accès franc, comme le notent tous les classiques, inscrit donc sa courbe complète entre les deux *méridiennes*, débutant vers midi et se terminant avant minuit.

I. — PRINCIPAUX TYPES DE COURBES THERMIQUES

Les accès francs se groupent généralement pour constituer la fièvre tierce ou quarte (1), chaque accès étant séparé du suivant par un intervalle d'apyrexie d'un jour dans le cas de fièvre tierce, de deux jours dans le cas de quarte.

Mais l'accès peut rester isolé ou ne se reproduire qu'à des intervalles plus longs, de la durée d'environ un septenaire. Il peut, par contre, former une série interrompue d'accès quotidiens constituant ainsi une intermittente quotidienne. Enfin on observe quelquefois dans le paludisme secondaire une courbe thermique d'apparence très irrégulière.

1° La fièvre intermittente tierce. — C'est la courbe classique du paludisme secondaire : l'accès survient

(1) Nous ne décrirons pas ici la quarte qui, jusqu'ici, n'existe pas en Macédoine et que nous n'avons observée que chez des sujets venant d'Algérie.

tous les deux jours avec un intervalle de trente-six heures de température normale. Il faut noter cependant que cet intervalle de quarante-huit heures, entre le début de chaque accès, peut être légèrement prolongé ou écourté (47-49 h.) suivant les individus. Cette particularité, sur laquelle ont insisté les auteurs italiens, aurait son importance pour déter-

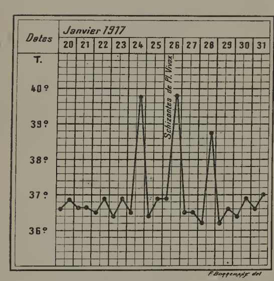


Fig. 13. — Paludisme secondaire. Accès intermittents tierce.

miner le moment exact où doit être donnée la dose de quinine destinée à couper l'accès.

Une courbe de fièvre intermittente tierce peut avoir une longueur très variable qui est en rapport avec l'immunisation progressive de l'organisme et sa résistance. La diminution de vitalité du parasite s'exprime d'ailleurs par une diminution de l'intensité des accès successifs. Enfin la thérapeutique quinique est presque toujours efficace dans ces cas;

2° **Accès francs à type septane.** — Pour des raisons qui restent encore inexpliquées, les accès, au lieu de

revêtir le type tierce, peuvent en l'absence même de toute thérapeutique quinique, ne se reproduire que tous les six ou sept jours, mais sans une périodicité absolument précise. Dans d'autres cas, ils se reproduisent seulement tous les quinze jours ou toutes les trois semaines, c'est ce que l'on a appelé les accès à type bi et tri-septane ;

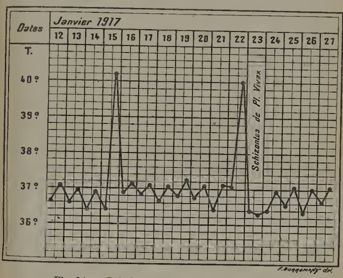


Fig. 14. — Paludisme secondaire. Accès septanes.

3° **Accès isolés.** — Les accès peuvent même sembler absolument isolés ; après un mois, deux mois d'apyrexie apparaît à l'occasion d'une fatigue, d'un refroidissement, parfois même sans cause appréciable, un accès isolé qui ne se reproduira plus pendant une longue période ;

4° **Fièvre intermittente quotidienne.** — Celle-ci est due, comme l'ont montré les travaux italiens, à l'intrication de deux tierces qui évoluent à vingt-quatre heures de distance. Elles sont causées par l'évolution de deux générations de parasites se développant à vingt-quatre heures

d'intervalle. Il y a accès fébrile tous les jours au lieu de tous les deux jours, mais comme l'accès débute peu avant midi et se termine avant minuit, la température du matin est normale, ce qui explique ce type d'intermittente quotidienne.

Fièvre irrégulière. — Dans certains cas, la courbe thermique ne semble répondre à aucun type précis : elle a une marche très irrégulière. Mais si l'on a eu soin de prendre la température au moins quatre fois par jour, on constate que la fièvre reproduit, en réalité, le schéma d'une intermittente quotidienne, mais dont les minima ou les maxima ne sont pas inscrits dans la courbe établie avec seulement deux températures.

II. LES SYNDROMES CLINIQUES. — Les manifestations cliniques, que l'on observe dans le cours du paludisme secondaire, sont beaucoup moins fréquentes que dans la période des rechutes et des récidives du paludisme primaire. Elles présentent également une gravité beaucoup moindre. Il est possible, assurément, de rencontrer les mêmes syndromes viscéraux que nous avons décrits dans le paludisme primaire, mais ils sont, la plupart du temps, atténués et, en pratique, nous n'en avons guère observé que trois sortes : l'anémie, les troubles nerveux et la bilieuse hémoglobinurique.

L'anémie. — L'anémie, qui était déjà au premier rang des manifestations viscérales de la période des récidives, reste encore ici au premier plan. Mais elle n'atteint jamais la haute gravité, ne prend jamais le caractère pernicieux qu'elle revêt à l'époque de l'épidémie palustre.

Elle conserve cependant les mêmes caractères cliniques et hématologiques, mais les œdèmes, les hémorragies, ne sont plus d'observation courante. Seul, le subictère dont les poussées succèdent à celles de l'anémie est assez banal.

Les troubles nerveux ne sont pas exceptionnels. Ils sont surtout d'ordre périphérique et de nature névralgique.

On a cependant observé à cette période des lésions centrales en foyer, se traduisant par des phénomènes parétiques, de l'aphasie motrice ; l'atteinte des méninges se traduit par de la lymphocytose et même une hémorragie. Nous ne reviendrons pas ici sur les descriptions que nous en avons donné plus haut.

Bilieuse hémoglobinurique (1)

La bilieuse hémoglobinurique est un accident assez spécial au paludisme secondaire. Si nous en avons observé quelques cas en pleine épidémie palustre, au mois d'août et de septembre, c'est surtout quand les accès tendent à se discipliner, quand le sujet n'est plus exposé aux réinoculations, que cette affection devient particulièrement fréquente.

Nous prendrons pour type de notre description la bilieuse hémoglobinurique que nous avons observée en hiver au mois de janvier :

Il s'agit toujours d'un paludéen avéré que le paludisme a rendu plus ou moins anémique. Périodiquement et selon un rythme assez régulier, ce malade présente des accès fébriles isolés ou une série de deux ou trois accès groupés en tierces. C'est généralement à la place d'un accès attendu au jour prévu par le malade et le médecin qu'éclatera la crise de bilieuse hémoglobinurique.

Le sujet est pris brusquement d'un frisson violent, d'une céphalée vive et de douleurs lombaires. Il éprouve des nausées et vomit. Ce sont les mêmes malaises qu'il ressent à chacun de ses accès, mais ils sont plus intenses : la fièvre monte également plus haut que d'habitude ; elle s'élève au-dessus de 40°. Rapidement, avant que s'atténuent ces divers symptômes, dans les deux ou trois heures qui suivent le début de l'accès, le malade éprouve un besoin d'uriner,

(1) Armand-Delille, Paisseau et Lemaire. *Caractères de la bilieuse hémoglobinurique chez les Paludéens de l'Armée d'Orient. Bul!. Soc. Méd. Hôp.*, 15 juin 1917.

les urines sont rouges, comme teintées de sang. La miction suivante est plus foncée, rouge vin de Porto. Le malade, pris de lassitude générale, se couche.

Quelques heures à peine après l'émission des urines sanglantes, l'ictère survient ; cet ictère se limite rarement aux conjonctives ; il s'étend à tous les téguments et à toutes les muqueuses. Il foncera pendant les vingt-quatre premières heures.

L'examen des viscères ne dénote qu'une légère splénomégalie qui existait déjà avant l'attaque : la rate affleurait le rebord thoracique; au palper, elle est devenue sensible. Le foie est également un peu hypertrophié ; il dépasse à peine les fausses côtes et est également sensible à la pression. L'évolution est variable, mais elle se termine, le plus souvent, dans cette bilieuse de la période secondaire, par la guérison. Le lendemain, l'état général du malade est déjà amélioré, il est moins fébrile : il éprouve encore une certaine anorexie, un peu de céphalée, des douleurs lombaires et une sensation de lassitude; le surlendemain, la température est revenue à la normale, mais l'accès persiste encore pour s'effacer progressivement en une semaine.

Les urines, le premier jour, étaient très foncées, peu abondantes, leur quantité ne dépassant pas 500 ou 800 centimètres cubes. Teintées par une grande quantité d'hémoglobine, elles ne contenaient pas de globules rouges. Leur taux s'élève bientôt et revient à la normale dès les jours suivants.

L'hémoglobine diminue, mais cependant les urines ne s'éclaircissent pas; elles deviennent en effet ictériques et se chargent de pigments biliaires normaux.

Un examen du sédiment urinaire, dès la première miction, montre quelques débris de globules rouges, puis, quand le taux des urines s'élève, on trouve de nombreux débris cellulaires et de véritables cylindres épithéliaux. Le rein se désobstrue et desquame après avoir laissé passer l'hémoglobine.

Les modifications du sérum sanguin présentent un cycle analogue. Pratiqué au début de la crise, l'examen du sang

montre l'existence d'une notable hémoglobinhémie; le sang est laqué ; le jour suivant, le sérum devient ictérique et l'hémoglobine libre disparaît.

L'étude de la résistance globulaire donne d'intéressants résultats : elle est très diminuée aux premières heures de l'accès de bilieuse : les globules rouges se dissolvent dans une solution physiologique à 7 pour 1000, puis elle s'élève rapidement au chiffre normal (4,2 pour 1000). Mais le malade s'est très anémié. Il n'est pas rare de le voir perdre un million d'hématies au cours de la crise.

L'affection peut présenter deux évolutions différentes. Quand elle doit se terminer par la guérison, ce qui se produit dans la plupart des cas au cours du paludisme secondaire, les urines s'éclaircissent, leur taux s'élève, la fièvre tombe et tous les malaises s'atténuent progressivement; l'ictère s'efface en quelques jours. Le malade reste anémique. Dans certains cas, la crise hémoglobinurique peut se répéter après une période d'urines claires pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, la température s'élève à nouveau et le malade présente encore des urines rouges vin de Porto, mais la seconde crise est en général plus courte, la convalescence s'établit rapidement après cette deuxième crise.

Quand la bilieuse hémoglobinurique doit avoir une issue fatale, la mort survient par anurie. Dès le deuxième ou troisième jour, les urines se suppriment et le malade tombe dans le coma urémique ou plus fréquemment dans une forme gastro-intestinale de l'urémie qui peut se prolonger une semaine.

Cette évolution grave, rare à la période secondaire dn paludisme, est beaucoup plus fréquente en pleine saisou de l'épidémie palustre, du mois de juillet au mois de septembre. Cette forme, qui appartient à la période des récidives du paludisme, présente une allure plus sévère, des symptômes fonctionnels plus graves. L'examen du sang montre une richesse en parasites aussi grande que lors d'un accès.

ASSOCIATIONS INFECTIEUSES

ASSOCIATIONS INFECTIEUSES

Au cours du paludisme primaire et secondaire on peut voir survenir diverses maladies infectieuses, en particulier la fièvre typhoïde, les paratyphoïdes, les dysenteries bacillaires et amibiennes, la fièvre récurrente.

Fièvre typhoïde. — Dans le milieu où nous avons observé, il s'agissait de sujets généralement vaccinés contre la fièvre typhoïde et paratyphoïde, aussi ces associations ont-elles été rarement observées. Dans les cas où nous les avons constatées par la bactériologie (hémoculture positive avec présence d'hématozoaires sur les frottis) la courbe thermique et l'évolution ont été commandées par l'agent infectieux prédominant, dans ce cas, l'hématozoaire (1 .

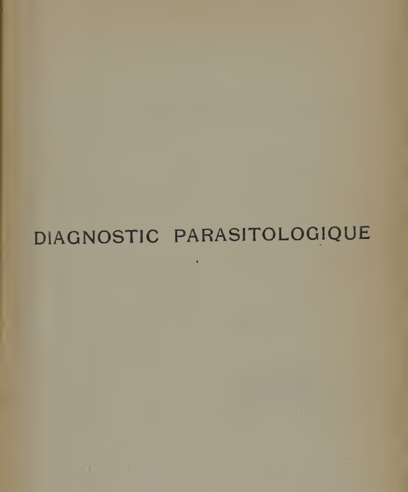
Au contraire, chez les non-vaccinés, l'aspect clinique de l'association morbide a été celui de la dothienentérie.

Dysenterie. — La dysenterie bacillaire ou amibienne survenant chez un paludéen aggrave son cas, réveille les accès fébriles, prédispose aux lésions intestinales chroniques et à la cachexie palustre de la période secondaire du paludisme. Nous insistons sur la nécessité de la recherche simultanée des parasites, hématozoaires et amibes, dans le sang et les selles, étant donnée la possibilité d'entérites dysentériformes d'origine purement palustre : nous avons, en effet, observé des cas de dysenterie vraie que l'examen bactériologique et parasitologique fait dans de bonnes conditions n'a permis de rattacher ni à l'amibiase, ni à la dysenterie bacillaire, mais qui se sont produites chez des paludéens à sang infecté et en accès.

(1) Armand-Delille, Paisseau et Lemaire. *Paludisme de 1re invasion en Macédoine. Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 3 mars 1916.

Fièvre récurrente. — On peut se trouver en présence d'une association de la malaria avec la fièvre récurrente (1). Les accidents du paludisme secondaire étant observés en Macédoine, en hiver et au printemps, on comprend dès lors sa coexistence avec cette affection fréquente dans la saison froide. Le paludisme n'a aucune influence sur son évolution, mais nous avons, au contraire, fréquemment observé chez le paludéen des accès de tierce dans les jours qui suivent la rechute de la récurrente.

(1) Armand-Delille, Gassin et Lemaire. *Caractères de la fièvre récurrente observée à l'Armée d'Orient. Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 15 juin 1917.



DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE

DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE

Nous nous bornerons naturellement à ne faire état que des données essentielles pour le diagnostic, et à ne mentionner que les techniques qui sont à la portée du laboratoire le plus rudimentaire.

La recherche des hématozoaires du paludisme se fait sur des *préparations de sang séchées et colorées*. Il est important de savoir que cette recherche doit être très patiente : d'une part, en effet, la proportion des examens positifs ne dépasse pas 40 pour 100, surtout chez les sujets soumis à la quinisation préventive ; d'autre part, sauf certaines exceptions que nous signalerons plus loin, le nombre de parasites en circulation est habituellement très restreint. Le sang destiné à l'examen sera recueilli soit au lobule de l'oreille, soit à la face dorsale du doigt, près de la matrice de l'ongle ; la peau de ces régions sera très minutieusement essuyée (le mélange dc la sueur au sang donnant de très mauvaises préparations). On piquera à l'aide d'une épingle préalablement flambée, et on fera sourdre par pression une très fine gouttelette de sang. Celle-ci sera recueillie sur une lame de verre très propre, près d'une de ces extrémités, puis étalée, soit à la lame

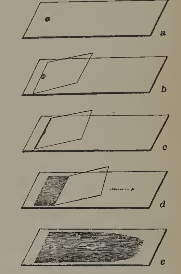


Fig. 15. — Manière d'étaler une gouttelette de sang *(d'après Langeron)*.

rodée, soit à la carte de visite, en couche aussi mince que possible ; puis, finalement, séchée par agitation rapide. Après avoir essuyé soigneusement la région piquée, on recueillera, étalera et séchera de même une deuxième gouttelette de sang ; sauf indications spéciales, deux lames bien faites suffisent pour chaque prise (1).

Ces lames doivent être, aussitôt sèches, entourées de papier, afin de les préserver des mouches, friandes de sang, et dont la succion répétée peut altérer complètement une préparation et la rendre inutilisable. Sur le papier protecteur s'inscrivent le nom du malade et les renseignements cliniques intéressants. Toutes les méthodes de co oration actuellement en usage sont des perfectionnements des procédés de Laveran ou de Romanowski.

La coloration des préparations se fait aisément *par la méthode de Tribondeau*, en suivant très exactement les recommandations que l'auteur a pris soin de transcrire sur la notice accompagnant les fioles de son colorant. La voici :

Mode d'emploi du bi-éosinate (de Tribondeau) (2). — « Pour préparer les frottis, se servir de lames de verre « bien nettoyées ; étaler le sang (ou le liquide organique) sur « les deux tiers droits d'une face, en couche mince, de pré- « férence par le « procédé de la carte de visite ». Sécher par « agitation à l'air ; ne pas chauffer ; ne faire agir aucun « fixateur. Délimiter le frottis à gauche par un trait au « crayon gras.

« Le bi-éosinate est à la fois fixateur et colorant.

« Pour fixer, laisser tomber sur le frottis, à l'aide d'une « pipette réservée à cette coloration. Occ, 2 de bi-éosinate

(1) Nous indiquons, page 92, la technique du procédé dit « de la goutte épaisse ».

(2) N. B. — Eviter l'intervention de toute trace d'acide ou de base (comme avec tous les colorants neutres).

— Ne pas monter sous lamelle.

— Au cas où un fin précipité déparerait une préparation à conserver, on peut l'enlever *rapidement* avec l'alcool à 80°, laver, puis compléter la coloration affaiblie avec du bi-éosinate versé, très dilué, sur la lame (0 cc, 1 pour 2 cc. d'eau distillée).

« (soit environ XII gouttes). Poser la lame à plat sur la « table : la recouvrir d'une moitié de boîte de Petri pour « éviter, surtout en été, une trop grande évaporation de l'al- « cool, d'où résulterait la précipitation immédiate du colorant « lors de l'addition d'eau. Laisser agir deux ou trois minutes.

« Pour colorer, tenir la lame légèrement inclinée, de façon « à rassembler le bi-éosinate le long d'un des grands bords ; « ajouter au colorant 0cc, 6 d'eau distillée (soit environ « XII gouttes) ; provoquer par quelques mouvements de « roulis le mélange des deux liquides sur toute la surface « à colorer. Poser aussitôt après la lame à plat, et n'y plus « toucher jusqu'à coloration terminée, car, en remuant, on « hâterait la formation du précipité au détriment du résul- « tat. Durée moyenne de la coloration : sang : huit à douze « minutes ; produits syphilitiques : vingt à vingt-cinq minutes.

« Pour terminer, laver sous jet d'eau distillée, sans vider « la dilution colorante au préalable, pour éviter la fixation « du voile de surface sur le frottis. Egoutter en secouant : « sécher vivement en s'aidant avec précaution d'une flamme. »

Coloration au bleu boraté éosine. — Nous recommandons aussi d'une façon toute spéciale la méthode étudiée par M. Senevet, qui fournit des résultats d'une régularité et d'une netteté parfaites, et qui offre cet avantage considérable de pouvoir se pratiquer avec des matériaux colorants usuels : le bleu de méthylène et l'éosine. Nous pensons rendre service aux chercheurs en faisant connaître les détails de cette excellente technique.

1° Préparer les deux solutions A et B :

A	Bleu de méthylène.	1 gramme
	Borate de soude.	3 —
	Eau distillée	100 —

Laisser mûrir huit à quinze jours à l'étuve à 37° ou trois semaines à la température ordinaire ;

2° B	Eosine à l'eau.	1 gramme
	Eau distillée.	100 —

prête à servir.

Pour l'usage : fixer les frottis par l'alcool à 90° ou mieux à l'alcool absolu pendant au moins cinq minutes, et après dessiccation complète de l'alcool, les disposer face en dessus, sur des supports horizontaux quelconques (boîte de Pétri, verres à expériences, etc.)

Préparer dans un verre très propre le mélange suivant :

Eau distillée.	20 cc.
Solution B (éosine)	1 goutte

Bien mélanger, puis ajouter :

Solution A (bleu).	1 à 2 gouttes

Bien mélanger et verser aussitôt sur les frottis. Il faut environ 1 à 2 centimètres cubes par frottis.

Laisser colorer deux à trois heures, laver rapidement au jet d'eau, sécher aussitôt, examiner.

N. B. — On aura intérêt à avoir toujours des solutions de bleu plus récentes pour ne pas s'exposer à en manquer si la solution habituelle était épuisée ou perdait son pouvoir colorant.

Se servir toujours des mêmes pipettes pour mesurer les gouttes d'éosine et de bleu, sans quoi, les proportions seraient trop variables.

Il arrive parfois qu'après avoir donné d'excellents résultats pendant quelque temps, la solution de bleu donne des teintes trop pâles au protoplasma des hématozoaires. Deux remèdes : 1° ou bien employer une solution plus récente ; 2° ou bien remplacer dans le mélange quelques gouttes de la solution ancienne par des gouttes d'une solution plus récente.

S'assurer au préalable que l'échec ne provient pas de l'acidité de l'eau employée.

Remarque très importante. — Il arrive en effet très fréquemment que les eaux dites distillées, contiennent des traces plus ou moins fortes d'acide. Cette acidité de l'eau entraîne l'échec, ou une altération de la coloration.

Pour éviter cet accident, on devra opérer avec de l'eau

rigoureusement neutre, ou même de préférence très légèrement alcaline. Pour cela divers procédés sont à recommander.

a) Faire bouillir de l'eau distillée dans un ballon de verre ;

b) Utiliser de l'eau de pluie ou de neige fondue ;

c) Ajouter par gouttes à l'eau distillée dont on dispose des quantités croissantes d'une solution de borate de soude à 5 pour 100, ou de carbonate de potasse à 1 pour 100, jusqu'à obtention de bons résultats (un excès d'alcalinité a pour inconvénient de bouleverser la structure de certains éléments, en particulier des noyaux de globules blancs) ;

Le meilleur procédé pour vérifier la neutralité stricte de l'eau distillée est celui indiqué par Langeron qui utilise comme réactif indicateur la solution alcoolique d'hématoxyline : ajouter à 10 cm. d'eau, à essayer 2 gouttes de solution alcoolique à 1 pour 100 et additionner goutte à goutte une solution à 1 pour 100 de carbonate de sodium jusqu'à ce que l'eau prenne, au bout de cinq minutes, une coloration faiblement mais nettement violacée.

d) Essayer l'eau ordinaire que l'on a à sa disposition et qui donne parfois d'excellents résultats.

Si les colorations ont été bien réussies on devra obtenir les résultats suivants :

1° *Coloration faible*, une goutte de bleu (teinte violet noir du colorant).

Les hématies sont rose pâle ou rouges. Les noyaux des leucocytes sont violets. Les granulations des neutrophiles sont très fines et de teinte violacée. Celles des éosinophiles sont de la même teinte que les globules rouges, parfois même d'un rose plus vif. Le protoplasme des mononucléaires est bleu pâle, celui des lymphocytes bleu foncé.

Les hématozoaires sont très visibles, grâce à leur nucléole pourpre et leur protoplasma bleu pâle. Les formes de division de la tierce bénigne ont un protoplasma plus foncé et des nucléoles plus intensément colorées. Dans les formes sexuées on voit très nettement les grains du pigment, ainsi que le nucléole plus diffus et généralement moins coloré. Les granulations de Schüffner, parfois fines et discrètes

dans les formes moyennes, sont plus nettes dans les formes sexuées (gamètes) ;

2° *Avec la coloration forte* : deux gouttes de bleu (teinte violet bleu) on obtient des globules rouges cuivrés ou lilas. En même temps toutes les teintes précédentes sont beaucoup plus intenses, spécialement en ce qui concerne le nucléole, le protoplasma des hématozoaires, et les granulations de Schüffner, que l'on retrouve dans certaines préparations heureuses, jusque dans les globules parasités par des schizontes.

Cette dernière teinte, quoique moins agréable à l'œil à cause de l'aspect cuivré des globules rouges, est cependant à recommander pour la recherche des hématozoaires.

L'intensité de la coloration de ces derniers rend leur découverte beaucoup plus facile.

On pourra d'ailleurs obtenir les teintes intermédiaires en faisant varier les proportions de bleu et d'éosine et en mélangeant par exemple trois gouttes de bleu et deux gouttes d'éosine.

Panchrome Laveran. — On peut encore conseiller le Panchrome Laveran qui donne d'excellentes préparations mais que nous n'avons pas eu l'occasion de manier personnellement (1).

Rappelons, en outre, que ces méthodes colorent parfaitement les spirilles d'Obermeyer et que le diagnostic de typhus récurrent peut très bien être fait sur une lame aménagée pour recherche d'hématozoaire.

L'examen des frottis de sang ainsi colorés permet de reconnaître l'un ou l'autre des trois hématozoaires du paludisme : le *plasmodium vivax*, agent de la tierce bénigne, le *plasmodium precox ou falciparum*, agent de la fièvre dite tropicale ou tierce maligne, le *plasmodium malariae*, agent de la fièvre quarte. Quelquefois, on trouvera dans les préparations une association de deux de ces parasites. Nous allons décrire leurs caractères distinctifs.

(1) Voir page 92 la technique de cette méthode.

Caractères diagnostiques des hematozoaires

1° PLASMODIUM VIVAX

Le *plasmodium vivax* est le parasite le plus fréquemment rencontré pendant la saison froide (de décembre à juin) ; en été, il n'a été constaté au contraire que dans moins de 20 pour 100 des cas.

Il se reconnaît aux caractères suivants :

a) L'hématie parasitée est le plus souvent le siège de trois altérations capitales : elle est augmentée de volume ; elle est décolorée ; elle est parsemée de petites granulations violet-rouge : les grains de Schüffner.

b) *Le parasite lui-même* se présente sous quatre aspects différents suivant, qu'il est jeune (schizonte) ; adulte (corps amiboïde) ; en voie de division schizogonique (corps en rosace) ; ou à l'état de gamète (macro et microgamétocytes). Il est fréquent sur une même préparation de trouver des échantillons de chacun de ces stades ;

c) *Le schizonte*, forme jeune du plasmode, se présente sous la forme d'un petit anneau, ovoïde généralement plutôt qu'arrondi. Au pôle le plus étroit, une petite masse d'un rouge violet représente le noyau du parasite ; entre ce noyau et la bande protoplasmique colorée en bleu, qui délimite les contours du schizonte, une vésicule arrondie, incolore, représente la vésicule nutritive ;

d) *Le corps amiboïde* n'est que le schizonte à un stade de développement plus avancé. Le parasite occupe alors le tiers, la moitié, les deux tiers de l'hématie. Il est formé de deux parties ; l'une renferme le noyau entouré d'une zone rose clair, la vésicule nucléaire, l'autre est constitué par une masse de protoplasma, contenant une grosse vésicule nutritive, ramifiée en pseudopodes plus ou moins nombreux, plus ou moins grêles, de disposition variable. Dans ces formes (grandes formes) le pigment est abondant, disséminé dans le protoplasma. Les granulation de Schüffner sont nombreuses.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

Plasmodium vivax (Var tertiana Laveran).

1. *Schizonte jeune* (sporozoïte venant de pénétrcr dans le globule).
2. *Schizonte.*
3. *Corps amœboïde* dans un globule hypertrophié présentant des granulations de Schüffner.
4. *Corps amœboïde* en voie de segmentation, dans un globule trés hypertrophié.
5. *Corps en rosace.*
6. *Macrogamète jeune.*
7. *Macrogamète adulte.*
8. *Microgamétocyte.*

8 *bis. Macrogamète* en schizogonie régressive.

Plasmodium Falciparum (Var parva-Laveran),

9. *Sporozoïte* accolé à un globule.
10. *Deux schizontes* à l'intérieur d'un globule.
11. *Schizonte* dans un globule présentant des granulations de Maurer.
12. *Trois schizontes* dans un globule avec granulations de Maurer.
13. *Corps en rosace.*
14. *Gamète jeune intraglobulaire.*
15. *Macrogamète adulte* (corps en croissant type).
16. *Microgamétocyte adulte* (microgamétocyte).

16 *bis, Gamète* peut-être en schizogonie régressive?

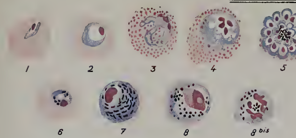
Plasmodium malariæ Var quartana Laveran).

17. *Schizonte jeune* dans un globule non hypertrophié.
18. *Schizonte plus développé et pigmenté.*
19. *Schizonte en poire.*
20. *Schizonte âgé* très pigmenté.
21. *Schizonte* en voie de segmentation.
22. *Corps en marguerite.*
23. *Macrogamète.*
24. *Microgamétocyte.*

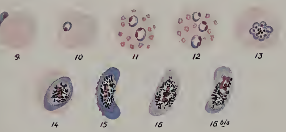
Globules rouges. Hématoblastes et leucocytes.

a *Globule rouge* et *hématoblaste.*
b *Hématoblaste* sur un globule rouge pouvant simuler un schizonte.
c *Globule rouge* présentant des granulations artificielles (précipités de matière colorante) avec un hématoblaste sur son bord (Cause d'erreur).
d *Hématie nucléée.*
e *Leucocyte polynucléaire* à granulations neutrophiles.
f *Leucocyte mononucléaire déformé.*
g *Leucocyte mélanifère* avec quelques granulations azurophiles.

Colorations par le Tribondeau



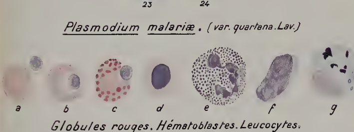
Plasmodium vivax. (var. tertiana Lav.)



Plasmodium falciparum = præcox. (var. parva Lav.)



Plasmodium malariæ. (var. quartana. Lav.)



Globules rouges. Hématoblastes. Leucocytes.

P. Armand-Delille, del. — Demoulin frères, Sc.

e) *Le corps en rosace*, bien formé, apparaît comme une masse arrondie, emplissant toute l'hématie, et rappelant grossièrement une « marguerite ». Il est en effet constitué par l'agglomération, autour d'un bloc de pigment central, de seize à vingt mérozoïtes juxtaposés. Chaque mérozoïte est constitué par un noyau volumineux entouré d'une mince bande protoplasmique.

A côté de ces corps en rosace typiques, on rencontre des formes de division moins avancées, intermédiaires entre les précédents et les corps amiboïdes dont ils dérivent. Le parasite est arrondi, comme contracté ; son protoplasma se colore en bleu plus foncé ; le pigment est réparti en lignes sinueuses ; le noyau est divisé en deux ou en trois, en plusieurs masses distinctes, la vésicule nutritive a disparu.

f) *Les gamètes*, ou plus exactement les *gamétocytes* (car la transformation en éléments sexués ne s'effectuera que dans le tube digestif du moustique), sont facilement reconnaissables. Les uns, en formation (jeunes gamétocytes) sont encore inclus dans l'hématie ; les autres, à maturité, sont libres dans le sang.

Les jeunes gamétocytes inclus encore dans les hématies, sont ovoïdes ou polygonaux ; leur nucléole est très volumineux, mais de structure lâche ; le protoplasme est coloré fortement, il ne contient pas de vacuole nutritive, mais renferme des grains de pigments abondants et allongés.

Les gamétocytes, à maturité, sont des éléments arrondis, volumineux, deux fois plus volumineux qu'un globule rouge. Leur noyau est considérable ; leur protoplasma renferme de nombreux grains de pigment, en aiguilles — on différenciera les macrogaméocytes (futurs éléments femelles) à ce que leur noyau est arrondi et présente une structure granuleuse, et que le pigment est uniformément réparti dans le protoplasme. Le pigment prédomine souvent autour du noyau ; le protoplasme est plus faiblement coloré.

Il est important de savoir que :

1° Le *plasmodium vivax* est à peu près constamment trouvé dans le sang périphérique, pendant les accès fébriles ;

il est généralement abondant ; 2° dans les intervalles on le trouve encore fréquemment ; 3° bien que les formes parasitaires trouvées soient, d'une manière générale, différentes suivant les phases de l'accès (rosace pendant l'accès, schizonte et corps amiboïde avant l'accès) ; gamète pendant les périodes d'apyrexie prolongées, on trouvera le plus souvent un mélange de toutes les formes, en proportions différentes, sur la même préparation ;

2° PLASMODIUM FALCIPARUM (PRECOX)

Le plasmodium falciparum est, avant tout, un parasite des organes hématopoïétiques ; sa présence dans le sang périphérique est loin d'être constante, même pendant les attaques fébriles (35 à 40 pour 100 des cas) ; en règle générale il y est très peu abondant. Il faudra donc examiner longuement les préparations avant de conclure à l'absence d'hématozoaire.

Les formes parasitaires que l'on trouve dans le sang diffèrent complètement, suivant qu'il s'agit d'attaques fébriles ordinaires ou au contraire d'accès pernicieux.

A *Au cours des formes ordinaires du paludisme tropical*, les formes rencontrées dans le sang ne correspondent qu'à deux types : le schizonte et la gamète. Pendant les attaques fébriles on trouve soit les schizontes seuls, soit à la fois les schizontes et les gamètes ; dans l'intervalle des attaques on ne trouve que des gamètes. L'apparition de schizontes, à cette période doit faire prévoir l'imminence d'une rechute.

a) *Le schizonte* de plasmodium falciparum se reconnaîtra aux caractères suivants :

L'hématie qu'il parasite n'est pas hypertrophiée ; elle n'est pas décolorée, mais fréquemment, au contraire, offre une légère surcoloration (teinte cuivrée) ; elle ne renferme par les granulations de Schüffner. Les granulations plus volumineuses, irrégulières décrites par Maurer semblent faire souvent défaut ou tout au moins n'apparaître qu'avec des colorations conduites à cet effet. Le parasite lui-même

se présente sous forme d'un petit anneau, fait d'une très mince bande de protoplasma et entourant une zone achromatique ; en un point, l'anneau est occupé par un grain de chromatine vivement coloré en rouge et qui est le karyosome. Fréquemment ce noyau est double ; chaque grain est réuni à l'autre par un très mince filament chromatinien. L'absence de tout pigment, dans les schizontes de plasmodium falciparum, est la règle ;

b) *Les gamètes* ont une forme caractéristique : ce sont *des corps en croissant*. Ils sont constitués par une membrane à double paroi, un protoplasme peu visible et du pigment. Celui-ci est tantôt groupé au centre du corps en croissant formant un amas qui masque le noyau (macrogamétocytes), tantôt au contraire, disséminé irrégulièrement dans l'étendue de l'élément ; la chromatine nucléaire est alors visible sous la forme de filaments (microgamétocytes).

B *Au cours des accès pernicieux* (accès comateux), l'aspect du sang est tout différent. On y constate : la présence de parasites en nombre habituellement colossal (septicémie plasmodiale) et l'existence de formes évolutives qui, habituellement, restent cantonnées dans les organes hématopoïétiques.

A côté des schizontes apigmentés, qui prédominent, et parfois infestent à plusieurs la même hématie, à côté des corps en croissant, souvent présents, on trouve aussi : 1° des schizontes pigmentés plus volumineux que les précédents ; 2° des corps en rosace généralement à quatorze mérozoïtes ; 3° des corps intermédiaires soit entre les schizontes et les corps en rosace, soit entre les schizontes et les gamétocytes ; ce sont des éléments arrondis à protoplasme fortement teinté, à noyau volumineux et foncé, et renfermant plusieurs grains épais de pigment.

3° PLASMODIUM MALARIAE

Le plasmodium malariae, agent de la quarte, est tout à fait exceptionnel.

On le trouve généralement assez facilement dans le sang, soit et au maximum, pendant les accès, soit dans leur intervalle. Comme pour le plasmodium vivax, les formes trouvées sur la même préparation appartiennent habituellement à des stades évolutifs différents.

Les hématies parasitées ne sont pas augmentées de volume ; elles ne sont pas décolorées ; elles ne contiennent pas de granulations.

Le parasite se présente sous les aspects suivants, qui tous ont ce caractère commun d'être très nettement visibles, par suite de *l'intensité de coloration* du plasmodium malariae qui se laisse teindre par les colorants beaucoup plus facilement que les autres.

a) *Les schizontes* jeunes sont annulaires, à couronne de protoplasme épaisse et pigmentés, ensuite allongés, en forme de lanière, de mince bandelette, de poire. Leurs contours sont très nets ; le nucléole gros et allongé ; le protoplasme bleu foncé ;

b) *Les corps amiboïdes* sont quadrangulaires, en forme de plaquette rectangulaire. Le nucléole est habituellement allongé ; le protoplasma contient du pigment abondant et à grains volumineux. Ceux-ci ont fréquemment une distribution linéaire, en bordure du parasite. La forme quadrangulaire (en écharpe) n'est d'ailleurs pas constante ; certaines formes sont arrondies ;

c) *Les corps en rosace* formés de six à douze mérozoïtes ont une régularité remarquable de « marguerite » ;

d) *Les gamétocytes* sont ovoïdes, très pigmentés et renferment un noyau volumineux. Les macrogamétocytes ont un protoplasme beaucoup plus foncé que celui des microgamétocytes.

Nous croyons utile de résumer, dans le tableau suivant, les différents caractères différentiels des trois plasmodes du paludisme.

La recherche des parasites du paludisme ne doit pas résumer tout l'examen d'une préparation de sang. Il est bon de rechercher également deux signes hématologiques dont

		PLASMODUM VIVAX	PLASMODUM FALCIPARUM	PLASMODUM MALARIÆ
Hématie parasitée.	Volume. Coloration. Granulations.	Hypertrophiée. Décolorée. Gr. de Schüffner.	Normales. Non décolorées. Gr. de Maurer.	Normale. Non décolorée. Absentes.
Fréquence de l'infection sanguine.		80 % des cas parasites nombreux	35 à 40 % parasites rares, sauf accès pernicieux.	80 % des cas parasites assez rares.
Variétés évolutives,	Schizontes.	Surtout ovoïdes, protoplasma en couronne assez épaisse.	Arrondis, protoplasma en couronne très mince.	Allongés, à contours très nets.
	Formes amiboïdes.	Fréquentes dans le sang, très polymorphes.	Absentes.	Quadrangulaires.
	Corps en rosace	Muriformes, à 16 ou 20 mérozoïtes.	Absentes sauf accès pernicieux. 8 à 14 mérozoïtes.	En marquerite, 6 à 12 mérozoïtes.
	Gamètes.	Arrondis, plus volumineux qu'une hématie normale.	En croissant.	Arrondis. Dimensions d'une hématie normale.
Formule parasitaire de l'accès.		Présence fréquente de toutes les formes.	Schizontes seuls ou avec croissants. Schizontes, rosaces, croissants, tous intermédiaires dans les accès pernicieux.	Présence fréquente de toutes les formes.

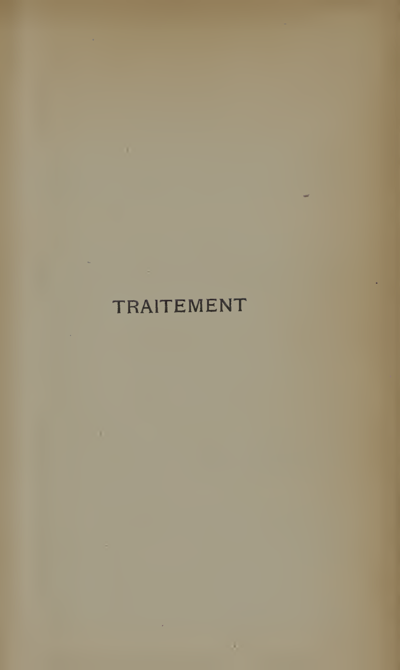
la constatation est importante et, en l'absence de parasites, permet l'orientation du diagnostic. Ces deux signes sont : *la mononucléose*, fréquente surtout à la fin et dans l'intervalle des accès, et la présence de *leucocytes mélanifères*, qui ne s'observe guère qu'après quelque temps, et demande à être recherchée attentivement, le nombre des globules blancs mélanifères étant restreint.

Procédé de la goutte épaisse. — Si on veut rechercher rapidement des éléments assez rares, (en particulier les corps en croissant), on peut employer avec avantage le procédé de la goutte épaisse préconisé par Leishmann : Déposer sur la lame 3 ou 5 gouttelettes de sang qu'on n'étale pas, mais qui doivent en s'étalant spontanément, prendre un diamètre d'environ 5 millimètres. Laisser sécher, puis hémolyser la préparation à l'eau distillée ; les globules rouges se dissolvent tandis que les leucocytes et les parasites restent intacts. Sécher à nouveau et colorer avec l'une des méthodes indiquées ci-dessous.

Les éléments sont, en général, moins finement différenciés, les schizontes sont moins précis de contour, cependant un œil exercé peut facilement les reconnaître, au milieu des leucocytes plus ou moins bien colorés. Ce procédé permet de retrouver rapidement des parasites peu nombreux, dans une quantité de sang relativement grande.

Coloration au Panchrome Laveran. — Technique : Ne pas fixer le frottis. — Étendre sur la lame à colorer le panchrome pur. — Couvrir la lame pour éviter l'évaporation. — Laisser 3 minutes pour la fixation ; puis renverser la lame, face à colorer en dessous, dans une boîte (de Laveran ou Petri) contenant la qnantité d'eau distillée correspondant à la quantité de panchrome employé. — Agiter de suite pour obtenir un bon mélange. — Laisser 15 à 30 minutes suivant les éléments à colorer. — Laver à grande eau. — Sécher entre deux papiers mousseline. — Ne jamais chauffer pour sécher.

Le panchrome peut être plus dilué, dans ce cas prolonger les temps de coloration. On peut, par exemple, colorer 12 heures (toute une nuit) dans une solution diluée à 5%, mais dans ce cas, il faut d'abord fixer la préparation 10 minutes à l'alcool absolu. — Même recommandation pour la neutralité absolue de l'eau distillée.



TRAITEMENT

TRAITEMENT (1)

Le traitement du paludisme diffère, dans ses modalités, suivant qu'il s'agit de paludisme primaire ou de paludisme secondaire.

I. — PALUDISME PRIMAIRE

D'une manière générale, et quelles que soient les formes cliniques revêtues par les attaques fébriles dont la succession irrégulière constitue le paludisme primaire, *la caractéristique du traitement, à cette période, doit être* : *l'administration énergique de la quinine.*

Le médecin doit se familiariser avec cette idée que le paludisme d'été, en Macédoine, est une maladie redoutable, contre laquelle les doses de quinine communément employées ailleurs restent sans effet. Cette inefficacité tient à plusieurs causes : à la nature de l'agent pathogène qui, dans plus de 85 pour 100 des cas, est le plasmodium falciparum, l'hématozoaire le plus résistant à la quinine ; à la multiplicité des inoculations infestantes, qui sont proportionnelles au nombre parfois colossal des anopheles ; enfin aux conditions multiples (climat, fatigues, surmenage physique), qui affaiblissent la résistance de l'organisme.

Le but que l'on doit poursuivre en traitant le paludisme primaire, est essentiellement différent, suivant qu'on est en présence de la première atteinte fébrile (paludisme de première invasion) ou, au contraire, des atteintes ultérieures qui constituent les rechutes. Cette distinction est, à notre avis, capitale. Il est nécessaire d'en souligner la portée.

(1) P. Abrami. *Le Paludisme primaire en Macédoine et son traitement. Presse médicale*, 22 mars 1917 et *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 12 mars 1917.

Pendant la première invasion, la préoccupation principale du médecin doit être d'empêcher la formation des gamètes. Celles-ci n'apparaissent jamais avant le huitième ou le dixième jour de la maladie. Leur présence dans l'organisme comporte deux conséquences redoutables : d'une part, ce sont les seules formes du parasite qui, absorbées par le moustique, soient susceptibles de perpétuer la race de l'hématozoaire. Ce sont donc les seules sources de l'épidémie palustre ; sans gamètes il n'y a pas de paludisme social. D'autre part, ce sont ces éléments, extrêmement résistants à la quinine, qui entretiennent la chronicité de la maladie, en donnant naissance à de nouvelles générations de parasites, sources de rechutes. Sans gamètes, il n'y a pas de paludisme individuel. Avant la formation des gamètes, le paludisme est une maladie aiguë, stérilisable par la quinine. Après la formation des gamètes, le paludisme devient une maladie chronique, dont la guérison ne peut plus être obtenue, le plus souvent, qu'à très longue échéance.

Il nous faut donc envisager successivement, dans le traitement du paludisme primaire :

1° L'attaque de première invasion ;

2° La période des rechutes.

1° Paludisme de première invasion

Le traitement de l'attaque de première invasion doit être *précoce* et *intensif* : précoce, parce que plus on intervient tôt dans l'administration de la quinine, plus on a de chances de tuer les parasites avant qu'ils n'aient eu le temps de se transformer en gamètes ; intensif, parce que des doses faibles de quinine favorisent le développement de ces formes de résistance.

Après avoir fait prendre au malade un purgatif salin (30 à 40 gr. de sulfate de soude), répété, au besoin, à doses moindres, les jours suivants, on le soumettra, pendant la durée de l'attaque fébrile, à *l'administration de 3 gr. de quinine par jour.*

Deux questions sont à examiner, à ce point de vue : d'une part, celle du mode d'administration de cette dose ; d'autre part, celle du moment où elle doit être donnée.

1° **Mode d'administration de la quinine.** — Trois modes d'administration principaux sont à la disposition du médecin : l'*ingestion*, l'*injection intramusculaire* et l'*injection sous-cutanée*. Quant à l'*injection intraveineuse*, elle reste nécessairement un procédé d'exception, utilisable seulement dans certains services hospitaliers et dans les cas particulièrement graves, comme les accès pernicieux (1).

L'*ingestion* de quinine se fera, en pratique, soit sous forme de comprimés, soit, et de préférence, sous forme de solution (par exemple : bichlorhydrate de quinine 10 gr. ; eau 400 gr. ; chaque cuillerée à soupe contenant 0 gr. 50 de quinine). On fera suivre la prise du médicament de l'absorption d'une certaine quantité de liquide (thé chaud, café léger, tisane, limonade), destinée à en atténuer l'action irritante sur la muqueuse digestive.

L'ingestion sera réservée de préférence aux cas légers, où manquent les symptômes gastriques (vomissements) ou intestinaux (diarrhée). Elle est surtout indiquée dans les derniers jours de l'attaque fébrile, quand s'esquisse la défervescence.

Le médecin devra s'assurer, par lui-même, que la quinine ainsi prescrite est réellement ingérée. Le réactif de Tanret permettra la recherche facile du médicament, dans l'urine.

L'injection intramusculaire ou sous-cutanée de solutions quiniques constitue le mode de traitement de choix du paludisme de première invasion. Mais c'est à la condition expresse d'observer certaines règles strictes, dont la méconnaissance rend la méthode thérapeutique illusoire ou même dangereuse.

a) *Choix des solutions.* — Les solutions usuelles (solution de quinine-antipyrine ou de quinine uréthane) offrent le grave inconvénient d'être hypertoniques par excès de concentration quinique. En outre, la solution de quinine-

(1) Voir Carnot et de Kerdrel. *Paris-médical*, Décembre 1916.

antipyrine, qui, pour 0 gr. 50 de quinine, contient 0 gr. 30 d'antipyrine, expose à faire injecter chaque jour 1 gr. 80 d'antipyrine à des sujets dont le rein est fragile et dont le système vasculaire est en hypotension. Par suite de l'hypertonie de ces solutions, leur absorption est certainement plus incomplète et plus lente que par la voie gastrique ; et ce reproche suffit, à notre avis, à condamner une méthode précisément destinée à permettre une absorption plus rapide du médicament. Enfin, chaque injection est souvent l'origine d'une nodosité inflammatoire douloureuse, où la quinine séjourne parfois indéfiniment ; avec la répétition des piqûres, l'action caustique de cette dernière expose à des nécroses, véritables abcès aseptiques plus ou moins étendus, toujours profonds, et qui, une fois ouverts, se cicatrisent avec la plus grande lenteur.

Il faut faire usage de solutions étendues de quinine, réduisant ainsi au minimum la causticité du produit et permettant son absorption très rapide. Dans la pratique des injections, la seringue de Roux doit remplacer la seringue de Pravaz. L'un de nous a préconisé l'emploi des deux solutions suivantes :

1° Chlorhydrate de quinine	10 gr.
Antipyrine	1 gr. 50
Eau distillée	200 gr.
2° Chlorhydrate de quinine	10 gr.
Uréthane	3 gr.
Eau distillée	200 gr.

D'après l'expérience de M. le médecin inspecteur général Grall et de M. Castellani, il y aurait un réel avantage à stériliser les solutions de quinine par *tyndallisation* ; la stérilisation à 120° serait un des principaux facteurs des accidents nécrotiques observés à la suite des injections.

En outre, afin de combattre l'action déprimante de la quinine sur le système cardio-vasculaire, nous faisons ajouter aux solutions précédentes, au moment d'en faire l'injection, le contenu d'une ampoule d'un milligr. d'*adrénaline* pour 30 centimètres cubes de la solution ;

b) *Technique.* — L'injection de quinine, qu'elle soit intramusculaire ou sous-cutanée, nécessite *les plus grandes précautions d'asepsie.* Un grand nombre des accidents consécutifs (abcès, escharres), sont dus à l'oubli de cette règle élémentaire. Le matériel (seringues, aiguilles), sera stérilisé soit à l'autoclave, soit par ébullition prolongée. L'aiguille, longue au moins de 5 centimètres, sera stérilisée après chaque injection. Les mains de l'opérateur seront soigneusement lavées ; la peau du malade sera stérilisée à la teinture d'iode ; celle-ci n'agit que quatre à cinq minutes après son application.

a) *Injections intramusculaires.* — L'injection intramusculaire ne sera faite qu'au siège d'élection, c'est-à-dire en une région où le nerf sciatique ne peut être ni traumatisé directement, ni atteint par l'inflammation. Cette région est limitée en haut par la crête iliaque, en bas par une ligne horizontale passant par l'extrémité supérieure du sillon interfessier.

L'aiguille, longue au moins de 5 centimètres, sera enfoncée seule d'abord, verticalement et profondément, en plein muscle ; l'injection sera poussée très lentement ; une fois terminée, l'aiguille sera retirée d'un seul coup.

On devra s'abstenir de répéter les injections dans des régions qui sont le siège de nodosités ou de tuméfaction inflammatoire ;

b) *Injections sous-cutanées.* — L'injection sous-cutanée ne doit être faite qu'avec des solutions diluées isotoniques de quinine.

Elle ne doit être pratiquée qu'en des régions d'élection : la région postérieure du thorax, les parois latérales des flancs et de l'abdomen.

Elle doit être faite exactement dans le tissu cellulaire sous-cutané, la pénétration du liquide dans le derme étant susceptible de provoquer de la nécrose. L'aiguille, longue de 5 centimètres au moins, sera enfoncée seule, d'abord ; ce n'est qu'après s'être assuré de sa mobilité parfaite dans le



tissu cellulaire que la seringue est adaptée et que l'injection est poussée lentement. Nous donnons, sans hésiter, la préférence à l'injection sous-cutanée ; pratiquéc avec soin, elle est à peu près exempte de complications.

2° **Moment de l'administration de la quinine.** — Les 3 grammes de quinine seront administrés *en deux fois* : 1 *gr.* 50 *matin et soir, quand on fait usage d'injections intra-musculaires ou sous-cutanées* ; *en trois fois* (1 *gr. le matin*, 1 *gr. vers midi*, 1 *gr. le soir*), *quand on emploie la voie buccale.*

Nous ne tenons donc aucun compte, en agissant ainsi, de la loi de l'heure. C'est que cette loi est inapplicable au paludisme de première invasion, tel que nous l'observons en Macédoine : les données biologiques qui lui servent de fondement ne se trouvent pas réalisées chez nos malades ; les données pharmacodynamiques, qui la légitiment peut-être quand il s'agit des méthodes classiques de traitement, sont inexactes, quand on fait usage d'injections de solution isotoniques. Chacun de ces deux points mérite d'être développé.

Des expériences incontestables ont établi que la quinine est surtout active sur les mérozoïtes, issus de l'éclatement des corps en rosace (notion biologique). Cet éclatement coïncidant avec le début de l'accès fébrile, il y a donc intérêt à ce que la quinine se trouve à ce moment précis dans le sang, à son maximum de concentration.

Des recherches, d'ailleurs déjà anciennes, et destinées à établir le cycle d'absorption de la quinine, ont montré que cette absorption avait son optimum au bout de six heures (notion pharmacodynamique). En rapprochant les deux notions précédentes, on a établi la loi suivante : la quinine doit être administrée de six à huit heures avant le début de l'accès. C'est la loi de l'heure.

Elle n'est applicable qu'à des cas exceptionnels. Par suite de la multiplicité habituelle des piqûres infestantes, les paludéens sont porteurs de plusieurs générations de plasmodes, qui évoluent simultanément dans l'économie,

chacune suivant son cycle déterminé. Il en résulte, et c'est ce que démontre effectivement l'examen hématologique, *qu'il existe, à un moment donné, dans les organes et le sang,* des parasites d'âges très différents. La loi de l'heure, applicable aux cas où n'évoluent qu'une et au maximum deux générations alternantes de parasites, ne peut donc et ne doit pas être observée dans les cas que nous avons à traiter.

En second lieu, la donnée pharmacodynamique de l'absorption optima de la quinine au bout de six heures est vraie peut-être quand il s'agit de l'administration du médicament par la voie buccale ou de l'injection de *solutions hypertoniques* ; mais elle est absolument inexacte, lorsqu'on utilise l'injection sous-cutanée de solutions *isotoniques*. Leur absorption est extrêmement rapide. Moins d'une demi-heure après l'injection, le malade ressent les effets de l'ivresse quinique ; en moins d'une heure, la destruction des plasmodes circulants, même des formes adultes, est déjà manifeste, comme il est aisé de s'en rendre compte chez les sujets atteints d'accès pernicieux, dont le sang fourmille littéralement de parasites de tout âge.

Enfin, il n'est pas possible de tenir compte d'une loi de l'heure, dans une maladie dont les attaques fébriles sont caractérisées par une hyperthermie continue ou subcontinue, sans périodicité aucune dans l'évolution des paroxysmes.

II. — **Période des rechutes et des récidives**

Le paludéen, chez lequel le traitement abortif de l'attaque de première invasion a échoué, et qui est, de ce fait, devenu porteur de gamètes, est voué désormais à une maladie chronique. Cette maladie est faite de la succession plus ou moins rapprochée de rechutes fébriles, dues à l'éclosion de générations de plasmodes issues de la germination kystique, et séparées par des périodes intercalaires d'apyrexie. En outre, aux rechutes, s'ajoute la possibilité de réinoculations plus ou moins fréquentes.

Quel traitement doit-on appliquer à ce paludisme primaire chronique :

1° Pendant les rechutes fébriles ?

2° Pendant les phases apyrétiques intercalaires ?

A **Traitement des rechutes.** — La rechute doit être attaquée énergiquement par la quinine. Mais la préoccupation du médecin ne doit plus être de tenter de stériliser immédiatement l'organisme ; cet objectif ne peut plus être atteint dans la majorité des cas. Ce qu'on est en droit de demander à la quinine, c'est d'écourter la crise fébrile, d'en atténuer les effets, d'empêcher la perniciosité, en détruisant le plus grand nombre possible de générations plasmodiales. La guérison de la maladie ne sera obtenue que par des cures successives, au bout d'un temps souvent fort long.

Le traitement varie suivant les formes revêtues par les rechutes.

1° Dans les cas les plus nombreux, la rechute revêt *le type de continue-rémittente*, d'une durée variant de quatre à six, huit ou dix jours. Les accès subintrants qui la constituent ne présentent aucune périodicité horaire ; toutefois, les maxima fébriles se produisent, de préférence, dans la seconde moitié de la nuit.

a) *Lorsque la fièvre n'atteint pas un plateau élevé* (40°) et que l'état général reste satisfaisant ; lorsque l'examen du sang ne décèle que de rares plasmodes ou reste négatif, nous prescrivons la quinine (chlorhydrate) à la dose de 2 gr. par jour, en deux fois : 0 gr. 50 vers 8 heures du matin, 1 gr. 50 vers 18 heures. A moins d'intolérance gastrique, rebelle à l'ipéca ou au sulfate de soude, le médicament est donné par la bouche, en solution ou en cachets, jusqu'à défervescence. Sinon, nous avons recours à l'injection hypodermique de solution isotonique. Dans tous les cas, l'adrénaline, à la dose d'un milligr. matin et soir, est associée au traitement spécifique ;

b) *Lorsque l'attaque fébrile est sévère*, ou si l'examen hématologique révèle une infestation notable, nous élevons la

dose de quinine à 3 gr. jusqu'à ce que la température ne dépasse pas 38°, ce qui s'obtient le plus souvent en deux ou trois jours. Ces 3 gr. sont administrés, quotidiennement en injections sous-cutanées, à raison de 1 gr. 50 matin et soir. Nous abaissons alors la dose quotidienne à 2 gr., donnés par la bouche, comme dans le cas précédent;

c) *Enfin, dans les cas d'accès pernicieux*, la conduite à tenir diffère, suivant que l'on est en présence d'un accès algide ou d'un accès de type comateux. Dans l'*accès algide*, tout le danger provient non de l'infestation parasitaire, qui peut être nulle dans le sang, mais du brusque collapsus cardio-vasculaire. En pareil cas, le traitement d'urgence est l'*injection intraveineuse de sérum artificiel adrénaliné* : 2 milligr. d'adrénaline, dans 500 à 1.000 gr. de sérum. L'injection intraveineuse, seule efficace chez des sujets dont tout le système vasculaire est en collapsus, et chez qui l'absorption par voie sous-cutanée est illusoire, nous a permis de sauver quatre de nos malades sur six ; dans deux de ces cas *les signes apparents de la mort existaient déjà depuis plus de cinq minutes* ; l'injection a été accompagnée de respiration artificielle et les sujets ont guéri. Dans l'accès algide, par conséquent, le traitement quinique passe, en importance et chronologiquement, au second plan.

Dans l'*accès comateux*, le danger vient de la septicémie parasitaire. Cette septicémie était constante chez nos malades ; elle atteignait un tel degré que l'on comptait plus aisément, sur les préparations de sang, le nombre des hématies saines que celui des hématies parasitées par le *falciparum*. En d'autres régions, on a signalé des accès comateux sans infestation sanguine, et des accès comateux dus au *plasmodium vivax*. Nous n'en avons personnellement pas observé. Tous nos cas relevaient du *plasmodium falciparum*, et témoignaient d'une septicémie massive. En pareil cas, le traitement doit combattre simultanément et la septicémie (quinine) et ses effets généraux (révulsifs, toni-cardiaque, etc.). Ici la nécessité d'administrer la quinine en injection est universellement admise ; il faut aller vite. L'un de nous, après quatre

essais, a renoncé à la voie intraveineuse ; pratiquée chez des sujets hyperpyrétiques, l'injection a déterminé des phénomènes de choc qu'il nous paraît nécessaire d'éviter. Nous avons recours à l'injection sous-cutanée : 1 gr. de quinine dès l'entrée à l'hôpital, 1 gr. quatre heures plus tard ; 1 gr. encore quatre heures plus tard. Les injections sont répétées, aux mêmes doses, jusqu'à disparition complète de l'état comateux ; elles sont réduites, alors, à deux par jour, de 1 gr. chacune, jusqu'à guérison ;

2° Dans certains cas, qui se montrent beaucoup plus rares, et n'ont guère été observés qu'après plusieurs mois d'impaludation, les rechutes prennent la forme de *séries d'accès quotidiens*, séparées par des périodes d'apyrexie de durée variable. Ces formes se révèlent en général comme très rebelles au traitement. Ce n'est qu'en *injectant* 3 *gr. par jour, en deux doses de* 1 *gr*. 50, et dès le début de l'attaque fébrile, que nous sommes parvenu à réduire à deux ou trois le nombre des accès.

Bien entendu, *le traitement par la quinine ne doit pas résumer toute la thérapeutique des rechutes*. Suivant les prédominances ou les associations symptomatiques, il y a lieu de traiter en outre les phénomènes pulmonaires, gastriques, intestinaux, hépatiques, qui donnent à chaque rechute fébrile sa physionomie particulière. Parmi ces associations, il en est une dont l'importance au point de vue du pronostic et du traitement nous a paru nettement dominante : c'est l'*entérite dysentériforme*. Par sa fréquence extrême durant les mois de septembre et octobre, par sa ténacité, sa résistance aux traitements usuels comme à la quinine, ses récidives habituelles, elle a représenté une des complications les plus sérieuses du paludisme ; elle entretient et aggrave rapidement la déchéance organique et conduit à la cachexie précoce. Il faut la combattre dès son apparition. L'un de nous a montré avec M. Ch. Foix que, dans la majorité des cas, *la sérothérapie banale* appliquée de bonne heure constitue une méthode curative d'une très grande efficacité. L'injection de 60 à 80 centimètres cubes de sérum de cheval (sérums

antidiphtérique ou antitétanique aussi bien qu'antidysentérique), au besoin répétée le lendemain, peut faire disparaître, en quarante-huit heures, le syndrome dysentérique le plus aigu et réduire à une ou deux par jour un nombre de trente à quarante selles.

B **Traitement des phases intercalaires.** — La rechute une fois terminée, *nous suspendons l'administration de la quin ne*, jusqu'à la rechute suivante. Les raisons qui nous ont décidé sont nombreuses. Tout d'abord, la cure quinique effectuée en période d'apyrexie avec l'intention d'éviter la rechute prochaine, s'est constamment montrée inopérante. Quels qu'aient été et la dose quotidienne de quinine et son mods d'administration, et la durée de la cure, jamais nous n'avone empêché le retour des attaques ; celles-ci survenaient en plein traitement préventif. Parmi nos malades, les uns prenaient régulièrement, chaque soir, 1 gr., 1 gr. 50 ou même 2 gr. de quinine, en potion ou en cachets; d'autres en prenaient 1 gr. 50, pendant cinq jours, puis, après deux jours d'interruption, recommençaient ; chez d'autres, nous avons administré 2 gr. tous les deux jours ; chez d'autres le traitement préventif était institué cinq jours avant la date présumée du retour de la fièvre, l'échec a été constant.

En outre, il nous a paru incontestable que *l'usage prolongé de la quinine, aux doses de* 1 *gr. et au-dessus, présentait des dangers réels*. Très rapidement l'anorexie, les troubles digestifs s'installent, s'opposant à l'alimentation, qui est un des éléments essentiels du traitement ; l'anémie, la tendance aux œdèmes s'accentuent avec la prolongation du traitement quinique.

Enfin les rechutes survenant chez des sujets longuement quinisés sont en général beaucoup plus rebelles aux doses fortes du médicament, comme si l'hématozoaire avait réellement acquis la *quinino-résistance*.

Nous avons donc renoncé complètement à administrer la quinine pendant les intervalles des rechutes.

La période apyrétique, plus ou moins longue, qui suit la

fin d'une rechute, est une période d'immunité relative. *Elle doit être mise à profit pour réparer le plus rapidement possible les pertes subies par l'organisme et pour le mettre en état de résister à l'attaque suivante.* L'expérience ayant montré que les rechutes sont d'autant plus rapprochées et graves que le sujet est plus anémié, plus soumis à la fatigue et aux privations, le traitement rationnel doit comprendre : 1° *le repos absolu* ; 2° *l'alimentation substantielle* ; 3° *la reconstitution du sang par le fer et l'arsenic.* Il faut y ajouter une indication capitale : la préservation du malade contre de nouvelles inoculations virulentes, par la *moustiquaire.*

Dans les cas, qui doivent être d'ailleurs exceptionnels, où manque la protection mécanique par la moustiquaire, il est bien évident *qu'entre les rechutes, le paludéen doit être soumis aux règles de la quinisation préventive* (0 gr. 50 à 0 gr. 75 de quinine par jour).

En somme, le traitement du paludisme primaire chronique comprend une série de *cures quiniques de stérilisation*, strictement réservées aux attaques fébriles et alternant avec des *cures toniques de réparation.*

Le traitement du paludisme primaire devenu chronique, n'est, dans la majorité des cas, qu'un traitement palliatif ; la maladie ne guérit qu'exceptionnellement en pays impaludé. Son évolution se modifie au contraire rapidement, dans le sens de l'amélioration, dans les régions salubres. *Le rapatriement précoce des malades est une mesure dont la nécessité paraît indiscutable.*

II. — PALUDISME SECONDAIRE

Pendant l'hiver et le printemps, le paludisme se transforme. Les attaques fébriles prennent la forme d'accès francs, isolés ; et ces accès se produisent avec une certaine périodicité, tantôt quotidienne, tantôt tierce, ou septane, bi, tri-septane. L'examen du sang, pratiqué à cette période d'accès, qui caractérise le paludisme secondaire, révèle une inversion de la formule parasitaire : au plasmodium falci-

porum, agent prédominant du paludisme estivo-automnal, s'est substitué, dans les préparations, le plasmodium vivax, agent prédominant du paludisme hiverno-vernal.

A cette époque, le paludisme est beaucoup moins dangereux et il réagit mieux à la quinine.

Nous nous bornerons à rappeler les règles générales d'un traitement depuis longtemps classique. Ce traitement s'adresse : 1° aux accès fébriles ; 2° aux périodes intercalaires.

1° **Traitement des accès.** — L'accès palustre sera traité énergiquement. On donnera, comme dose courante, 2 *gr. de quinine* dans les vingt-quatre heures. Ces 2 gr. pourront être administrés :

1° Par injections intramusculaires ou sous-cutanées : 1 gr. le matin, 1 gr. le soir ;

2° Par ingestion (comprimés ou solution) ; et, dans ce cas, il faudra toujours s'assurer que la dose prescrite est réellement absorbée. Le mode d'administration de ces 2 gr. importe peu, en réalité. Certains donnent 0 gr. 50 le matin et 1 gr. 50 le soir ; d'autres 1 gr. le matin et 1 gr. le soir ; d'autres préfèrent les doses réfractées : 0 gr. 50 en quatre prises espacées, ou même 0 gr. 25, huit fois dans les vingt-quatre heures.

En cas d'accès quotidiens, la médication sera poursuivie régulièrement, jusqu'à disparition de la fièvre ; en cas d'accès tierces, jusqu'à disparition de la série d'accès. Dans tous les cas, la médication sera continuée, aux mêmes doses, deux jours au moins après le début de l'apyrexie définitive ;

2° **Traitement des périodes intercalaires.** — Lorsque l'apyrexie s'est établie, le malade sera soumis à une *quininisation discontinue,* selon la méthode des traitements successifs de Laveran.

Les modalités de ce traitement sont variables ; toutes donnent des résultats équivalents. En voici quelques formules :

1° *Un jour de quinine, un jour de repos* ; un jour de quinine, un jour de repos, et ainsi de suite, pendant six semaines consécutives.

Les jours de quinine, le médicament est donné à la dose de 1 gramme ou de 1 gr. 50, par la bouche (comprimés ou solution), soit en deux fois (0 gr. 50 le matin, 0 gr. 50 ou 1 gr. le soir), soit en quatre ou cinq fois.

Lorsqu'en cours de traitement un accès se produit, la dose est élevée à 2 grammes, le jour de l'accès et les deux jours suivants;

2° *Méthode de Job.* — Pendant la première semaine : six jours de quinine, un jour de repos. Pendant la deuxième semaine : cinq jours de quinine, deux jours de repos. Pendant la troisième semaine : quatre jours de quinine, trois jours de repos. Pendant les quatrième, cinquième, sixième, septième et huitième semaines : trois jours de quinine, quatre jours de repos.

Les jours de quinine, le médicament est prescrit à la dose d'un gramme (un comprimé de 0 gr. 25 à 8 heures, un à 10 heures, un à 12 heures et un à 14 heures);

3° *Méthode de Carducci.*

1re semaine	
1er et 2e jour d'apyrexie.	1 gr. de quinine *pro die*
3e et 4e jour	pas de quinine.
5e et 6e jour	1 gramme de quinine.
7e jour.	1 gr. 50 de quinine.
2e, 3e, 4e, 5e, 6e semaines	
8e jour.	1 gr.
9e, 10e, 11e, 12e jour.	pas de quinine.
13e et 14e jour	1 gramme de quinine.

Il est inutile d'insister à nouveau sur l'utilité d'associer à la médication quinique : le repos absolu, l'alimentation abondante, l'arsenic et le fer.

4° *Méthode dite « stérilisante » des italiens.* — Les médecins militaires italiens préconisent le traitement suivant :

1re semaine

Chaque jour, 2 grammes de quinine.

2e semaine

Un jour de repos suivi d'un bain froid, puis chaque jour 2 gr. de quinine.

Interruption définitive, suivie d'un bain froid.

Si ce bain ne provoque pas un nouvel accès, le malade est considéré comme guéri.

Si un nouvel accès se produit, il faut reprendre à nouveau le traitement.

Devant l'intensité du Paludisme macédonien, les auteurs italiens avec Castellani, ont même préconisé 3 grammes par jour pendant les premiers jours.

Méthode de Ravaut. — M. Ravaut a essayé le cacodylate de soude et obtenu des résultats intéressants, mais il faut l'employer à haute dose (20 à 30 centigrammes par jour) et l'associer à la quinine, bien entendu. Voici comment il a fait pratiquer ce traitement dans plusieurs hôpitaux.

Pendant deux ou quatre jours consécutifs, faire chaque jour une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 ou 0 gr. 30 de cacodylate de soude.

Les deux ou quatre jours suivants faire prendre par la bouche deux grammes de quinine en cachets. Puis recommencer les injections de cacodylate et ainsi de suite pendant au moins un mois sans s'occuper des accès de fièvre.

Enfin M. Ravaut, étant donné l'existence des signes d'insuffisance surrénale qu'il a trouvés presque constamment, conseille d'ajouter à l'emploi de ces médicaments, celui de l'Adrénaline, qui est très efficace, soit sous forme de piqûres, soit sous forme de solution (20 gouttes par jour de la solution à 1/1.000).

Ce traitement peut être mis entre les mains de tout le monde, ne présente aucun danger et donne des résultats très supérieurs à ceux que donne la quinine seule.

TABLE DES MATIÈRES

J. CUSSAC, imp., 40, rue de Reuilly, Paris,

